

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“DERIVADOS DE MAITANSINOIDE, CONJUGADOS DE LOS MISMOS MÉTODOS DE USO”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/014782.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 24 de enero de 2017.

PRIORIDAD: US 62/286,858 25 de Enero de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 18 de agosto de 2020, bajo el número NC2018/0008761, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 69 del radicado N° NC2018/0008761 del 18 de agosto de 2020.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos conjugados adecuados contra patologías proliferativas (pág. 1, líneas 11 a 16).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona derivados de maitansinoide de fórmula (I) y conjugados de los mismos y composiciones farmacéuticas que los comprenden ((pág. 1, líneas 11 a 16; pág. 2, línea 20 y pág. 304 línea 7)

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.



Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0008761 del 18 de agosto de 2020 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “DERIVADOS MAYTANSINOIDES DE FÓRMULA (I), CONJUGADOS DE ESTOS, PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN, Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS ADECUADAS CONTRA TRASTORNOS PROLIFERATIVOS”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: “BA es un agente de unión que se selecciona de entre anticuerpos, linfocinas, hormonas, factores de crecimiento, receptores virales, interleucinas o cualquier otra molécula o sustancia que se une a células o a péptidos”, ya que con esta definición general se podrían presentar múltiples opciones de distintos compuestos que no encuentran sustento en la descripción. Se sugiere delimitar adecuadamente el objeto de la invención y los compuestos de interés.

Las reivindicaciones 15 y 18 no son concisas cuando señalan el término: “un aminoácido”, con el cual se podría obtener múltiples opciones de distintos compuestos que no tienen sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias en cada aparición del pliego reivindicatorio.

Tal como se mencionó en el primer examen de fondo, el capítulo reivindicatorio no es claro, ya que presenta múltiples reivindicaciones independientes donde en cada una de éstas reclaman un elemento diferente de la invención. Lo anterior se fundamenta en que el capítulo descriptivo ilustra que todos los elementos de las reivindicaciones independientes hacen parte de la misma invención. De acuerdo con lo anterior, el solicitante debe replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que en la reivindicación independiente se incluyan las características esenciales de la invención que el solicitante desea proteger, y en las reivindicaciones dependientes se describan características particulares de algún elemento de la reivindicación independiente. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 56 a 65 no son claras porque mencionan un procedimiento pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas y las condiciones técnicas específicas. Se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, señalando la secuencia de etapas técnicas, condiciones de operación, reactivos e intermediarios de las reacciones específicas, y todas las características propias del procedimiento.

La reivindicación independiente 63 no es clara, ya que aparentemente se pretende proteger un intermediario de reacción para la preparación de un compuesto de fórmula (I), pero en el preámbulo no se menciona que éste sea un intermediario de reacción. Se sugiere adicionar las aclaraciones pertinentes en el preámbulo y de ser adecuado realizar la dependencia correcta.

Las reivindicaciones 68 y 69 no son claras, cuando respectivamente reclaman: “Un conjugado anticuerpo-medicamento”, la cual es ambigua e imprecisa y no delimita adecuadamente la invención. Se sugiere remitirse a los compuestos que en ellas se encuentran caracterizados

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de enero de 2016, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.



Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2014194030	“Conjugates comprising cell-binding agents and cytotoxic agents”	04/Diciembre/2014

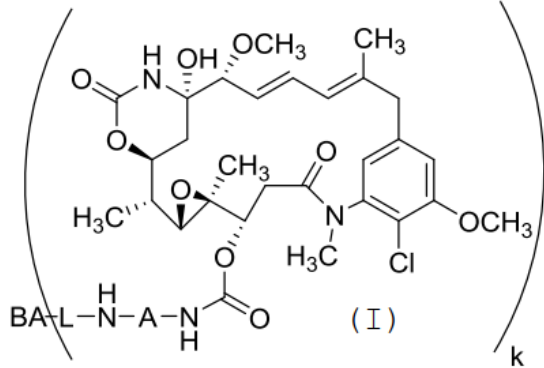
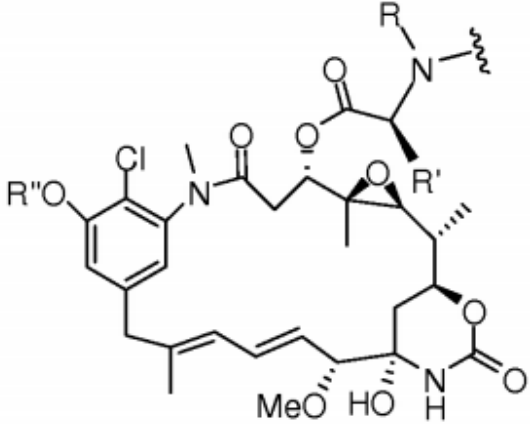
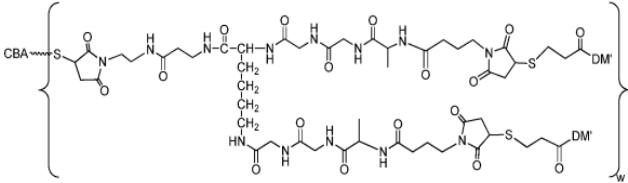
El documento D1¹ enseña compuestos enlazadores ramificados con restos reactivos, para formar enlaces covalentes con múltiples agentes citotóxicos (fármacos) y/o un agente de unión celular (CBA). Se enseña un compuesto citotóxico que comprende un resto enlazador ramificado con un grupo reactivo para formar conjugados de fármaco CBA y conjugados así formados. Dichos conjugados y/o compuestos citotóxicos pueden ser efectivos para tratar una variedad de enfermedades, como el cáncer, con una actividad relativamente alta a una dosis no tóxica relativamente baja (resumen y párr. [139] y [142]).

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

5.1. Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “*Un compuesto de la Fórmula (I):..*” ver definición de sustituyentes (Radicado N° NC2018/0008761 del 18 de agosto de 2020)

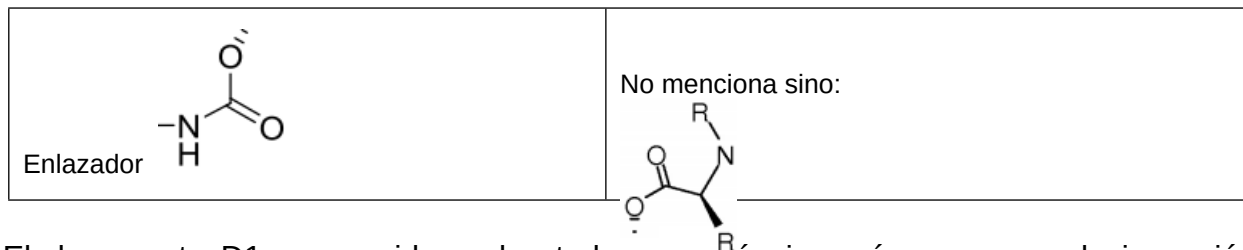
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
 (I)	 (reivindicación 23)
CH ₃	R'' es alquilo sustituido
A es arileno o heteroarileno	
L es un enlazador	
BA es un agente de unión	

¹URL:https://lp.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2014194030A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20141204&DB=EPODOC&locale=es_LP

Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761



El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos enlazadores ramificados con restos reactivos, para formar enlaces covalentes con múltiples agentes citotóxicos (fármacos) y/o un agente de unión celular (CBA). Se enseña un compuesto citotóxico que comprende un resto enlazador ramificado con un grupo reactivo para formar conjugados de fármaco CBA y conjugados así formados (resumen y párr. [139] y [142] y reivindicación 23).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en el enlazador tipo amida de los compuestos de la presente invención.

El efecto que se logra con esta diferencia radica en la citotoxicidad que generan los compuestos frente a patologías proliferativas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos del documento D1, para proveer agentes citotóxicos, alternativos a los conocidos en el estado del arte?

El documento D1 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la materia reclamada en la presente solicitud. Con las enseñanzas del documento D1, se podría haber propuesto la modificación de cualquiera de sus enlazadores y específicamente uno que no tuviera una fracción CH₂ entre el nitrógeno y el carbonilo, proponiendo de esta manera un enlazador del tipo amida. Luego de revisar el capítulo descriptivo de la presente invención y comparar los ensayos allí presentados, con los que se observan en el documento D1, no se puede establecer si existe alguna ventaja al adicionar la condición anterior. Es decir, que no se puede observar ninguna ventaja técnica cuando se modifica el enlazador y se propone uno del tipo amida. Cabe recordar, que los compuestos del documento D1 son efectivos para tratar una variedad de enfermedades, como el cáncer, con una actividad relativamente alta a una dosis no tóxica relativamente baja (resumen y párr. [139] y [142]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar los compuestos del documento D1, y con sus conocimientos generales en química orgánica, habría podido modificar el enlazador específico de los compuestos conocidos, y así llegar al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Dado que las reivindicaciones 2 a 69 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2014194030	1 a 69	Nivel Inventivo

Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta en la respuesta al primer examen de fondo: 1) Que con las nuevas reivindicaciones propuestas, ya se habrían superado las objeciones por claridad y concisión inicialmente planteadas. 2) Frente al requisito de nivel inventivo, que *“El ejemplo 28 de la solicitud tal como se ha radicado proporciona evidencia real de excelentes eficacia y citotoxicidad de la clase de compuestos reivindicados. Por el contrario, aunque D1 proporciona datos de eficacia para algunos casos (por ejemplo, en el Ejemplo 5 y la Figura 28), D1 dirige a la persona medianamente versada hacia las estructuras de enlazador ramificadas que supuestamente son más eficaces”*

Frente a dichos argumentos, esta Oficina se permite señalar: 1) Que visto el nuevo pliego reivindicatorio presentado, aún se encuentran algunas objeciones por claridad y concisión que deben ser subsanadas. 2) Que el solicitante no realiza una comparación real entre los datos reportados por los compuestos de la presente solicitud, frente a los que ya se anticipaban en el documento D1, cuya actividad estaba demostrada como agentes citotóxicos contra patologías proliferativas. En este punto vale la pena señalar, que en el documento D1 (pág. 106 y s.s.) se reportaba dicha actividad citotóxica, y no se puede establecer que los compuestos de la presente invención demuestren una superioridad frente a tales compuestos previamente conocidos (ver además las figuras 24 a 28 del documento D1). Las diferencias estructurales establecidas no sustentan una ventaja técnica y por esta razón es que no se considera cumplido el requisito de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0008761		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/014782		24 de enero de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)					Prioridad		Presentación		
25 de Enero de 2016					X				
Solicitante									
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 69
Palabras clave utilizadas	MAYTANSINOID DERIVATIVES; CONJUGATES; PROLIFERATIVE DISEASES; CANCER; UNCONTROLLED GROWTH; ABNORMAL CELL; ARYLENE OR HETEROARYLENE.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 498/18, A61K 31/535, A61P 35/00
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	WO2012177837	27/Diciembre/2012	N/A	N/A	A
	WO2012061590	10/Mayo/2012	N/A	N/A	A
	WO2014065661	01/Mayo/2014	N/A	N/A	A
PATBASE	WO2014194030	04/Diciembre/2014	1 a 69	(resumen y párr. [139] y [142] y reivindicación 23)	X
	US2008050310	28/Febrero/2008	N/A	N/A	A
	US2011195021	11/Agosto/2011	N/A	N/A	A
	US2016095938	07/Abril/2016	N/A	N/A	A,P
	US2011195022	11/Agosto/2011	N/A	N/A	A
	US2013029900	31/Enero/2011	N/A	N/A	A
	US2016030591	04/Febrero/2016	N/A	N/A	A,P
	US2016375147	29/Diciembre/2016	N/A	N/A	A
	US2013280281	24/Octubre/2013	N/A	N/A	A
	US2015359904	17/Diciembre/2015	N/A	N/A	A
	US2007190068	16/Agosto/2007	N/A	N/A	A
	WO14134457	04/Septiembre/2014	N/A	N/A	A
ORBIT	US2002106629	08/Agosto/2002	N/A	N/A	A

Oficio N° 3430 de 12 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0008761

	US2012096572	19/Abril/2012	N/A	N/A	A
	US2008171040	17/Julio/2008	N/A	N/A	A
	US2008305044	11/Diciembre/2008	N/A	N/A	A
	US5208020	04/Mayo/1993	N/A	N/A	A
	US2010129314	27/Mayo/2010	N/A	N/A	A
	WO2005089808	29/Septiembre/2005	N/A	N/A	A
	US5714586	03/Febrero/1998	N/A	N/A	A
USPTO	EP0425235	02/Mayo/1991	N/A	N/A	A
	WO2014065661	01/Mayo/2014	N/A	N/A	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 22/Septiembre/2020					
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ					