

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

Señores
INC. ARVINAS OPERATIONS.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MODULADORES DE LA PROTEOLISIS DEL RECEPTOR DE ESTROGENO Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/015574.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de enero de 2018.

PRIORIDADES: US 62/450,740 26 de enero de 2017.

US 62/587,378 16 de noviembre de 2017.

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. 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 31 del radicado N° NC2019/0009145 del 23 de agosto de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar compuestos moduladores de la proteólisis del receptor de estrógeno que comprenden una porción de unión a la proteína diana y una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 (pág. 2, líneas 2 a 8).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona compuestos bifuncionales de la fórmula:



y composiciones farmacéuticas que los comprenden (pág. 8, línea 29 y pág. 10, línea 17).

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 27 a 31 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que son reivindicaciones que hacen parte de un método de tratamiento, el cual no es patentable a partir de la normatividad vigente.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de la reivindicación 26 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se está caracterizando por el uso del agente adicional cuando menciona: *“en donde el agente bioactivo adicional es un agente anti-cáncer”*.



Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

4. De la solicitud de patente

4.1. 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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0009145 el 23 de agosto de 2019, tituló la invención como: “MODULADORES DE LA PROTEOLISIS DEL RECEPTOR DE ESTROGENO Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPUESTOS MODULADORES DE LA PROTEÓLISIS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO QUE COMPRENDEN UNA PORCIÓN DE UNIÓN A LA PROTEÍNA DIANA Y UNA PORCIÓN DE UNIÓN A LA LIGASA DE UBIQUITICA E3 Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona los siguientes términos: “*la ULM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von HippelLindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 doble minuto de ratón (MLM) e IAP (ILM); el L es un enlace o una porción de enlazador químico que une la ULM y la PTM*”, ya que con estas definiciones tan generales se podrían presentar múltiples opciones de distintas sustituciones y estructuras que no tienen sustento en el capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 1 tampoco es concisa cuando menciona: “*alquilo, alquilo inferior, arilo en el éster*”, dado que se desconoce el número de átomos que hacen parte de cada definición. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias en la reivindicación independiente y principal 1.

Finalmente, con respecto a la reivindicación 1, dicha reivindicación carece de claridad porque a partir de la información contenida en ella no se pueden distinguir realmente cuáles son los compuestos de interés. Se sugiere realizar las limitaciones y aclaraciones necesarias, de conformidad con el sustento de la descripción.

Las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 8, 13, 19 y 20, no son concisas cuando mencionan términos tales como: “*(...)heteroarilo, (...) biheteroarilo, (...), heterociclo,(...) biheterociclo, (...) cicloheteroalquilo, (...) heterocíclico, (...) heterociclil, (...) heterociclilo, (...)*”, de los cuales se desconoce en la mayoría de los casos el número de átomos, de heteroátomos y el tipo de heteroátomos que hacen parte de dichas sustituciones. Se sugiere delimitar adecuadamente cada definición que los contenga a lo largo del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 8, 9, 13, 18, 19 y 20, no son claras ni concisas cuando mencionan de manera general los términos: “*sustituido*” y “*opcionalmente sustituido*”, pero no realizan una descripción de cuáles son las definiciones en cada caso. Se sugiere mencionar cada una de las sustituciones en cada definición.

La reivindicación 23 no es clara cuando menciona: “*en donde el compuesto se selecciona de los compuestos de las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5 (por ejemplo, seleccionado de los Compuestos 1-245)*”, porque hace referencia al capítulo descriptivo. Se sugiere



Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

mentonar específicamente los compuestos que pretenden ser reivindicados y eliminar cualquier referencia a la descripción.

La reivindicación 24 no es concisa cuando menciona: “en donde la composición comprende, además, al menos uno de un agente bioactivo adicional”, con el cual se podrían presentar múltiples opciones de diferentes composiciones que no encuentran sustento en la descripción. Se sugiere delimitar adecuadamente las composiciones de interés.

La anterior objeción aplica para la reivindicación 25. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 26 de enero de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	US2016368911	“BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES AS ESTROGEN RECEPTOR INHIBITORS”	22 de diciembre de 2016
D2	WO2016169989	“IAP E3 LIGASE DIRECTED PROTEOLYSIS TARGETING CHIMERIC MOLECULES”	27 de octubre de 2016

El documento D1¹ divulga compuestos derivados de benzotiofeno, composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen dichos compuestos y procesos para su preparación, como inhibidores de la actividad del receptor de estrógenos, incluida la degradación del receptor de estrógenos, el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el receptor de estrógenos, en particular para el tratamiento del cáncer de mama (resumen; párr. [0001]; ejemplo 6).

El documento D2² divulga compuestos de PROTAC que incorporan una fracción de unión selectiva de IAP de ligasa E3 (fracción de unión de IAP) como componente de degradación, que funcionan para reclutar proteínas diana en la ubiquitina ligasa IAP de E3 para su degradación (resumen, pág. 2, líneas 26 a 28 y pág. 28, líneas 21 a 34; ejemplo 3).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química: ULM—L—PTM, o una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos aceptables farmacéuticamente (...)” ver definiciones en el pliego reivindicatorio (Radicado N° NC2019/0009145 el 23 de agosto de 2019).

¹https://lp.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=2016368911A1&KC=A1&FT=D&ND=5&date=20161222&DB=EPODOC&locale=es_LP

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/053299020/publication/WO2016169989A1?q=pn%3DWO2016169989>

Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

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

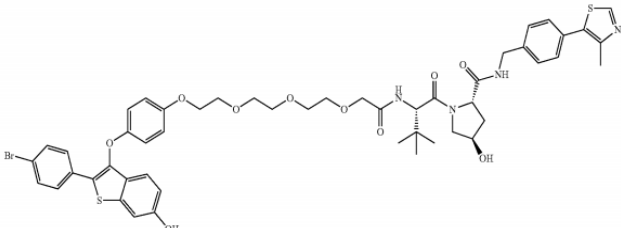
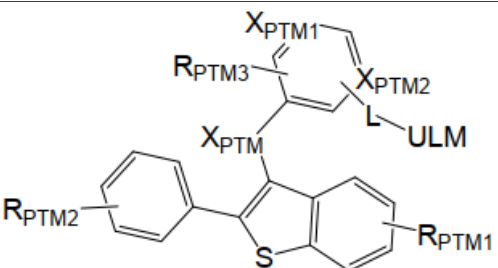
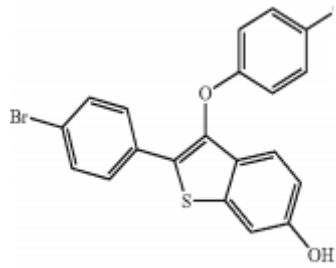
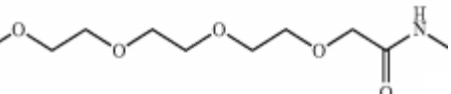
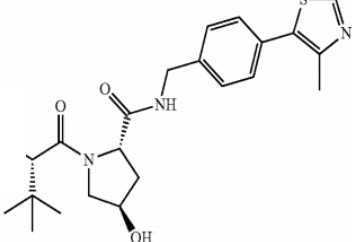
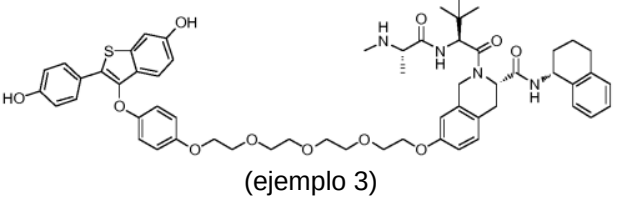
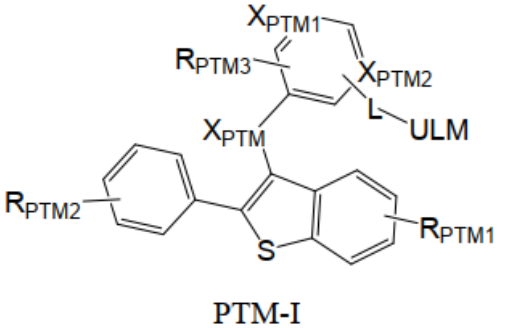
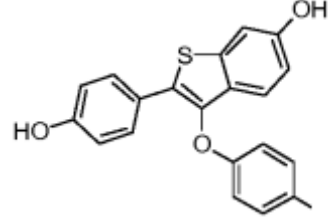
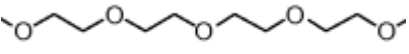
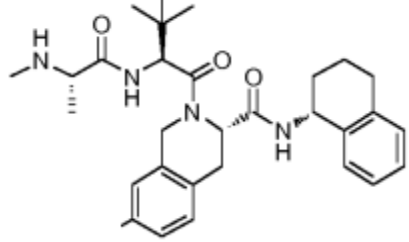
Características esenciales	D1
ULM—L—PTM,	 (ejemplo 6)
 PTM-I	
R _{PTM1} es OH R _{PTM2} es Halógeno X _{PTM} es O	OH y Br respectivamente; -O- (en las posiciones equivalentes de la estructura del ejemplo 6)
R _{PTM3} , X _{PTM1} , X _{PTM2} Son H, CH y CH, respectivamente	 Anillo
L es un enlace o una porción de enlazador químico que une la ULM y la PTM;	
ULM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von HippelLindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 doble minuto de ratón (MLM) e IAP (ILM)	

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
ULM—L—PTM,	 (ejemplo 3)

Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

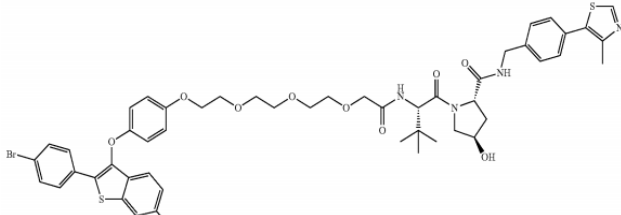
 PTM-I	
RPTM1 y RPTM2 son OH XPTM es O	-OH, -OH, respectivamente; -O- (en las posiciones equivalentes de la estructura del ejemplo 3)
RPTM3, XPTM1, XPTM2 Son H, CH y CH, respectivamente	Anillo: 
L es un enlace o una porción de enlazador químico que une la ULM y la PTM;	
ULM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von HippelLindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 doble minuto de ratón (MLM) e IAP (ILM)	

De acuerdo con las tablas anteriores, las características técnicas esenciales de los compuestos bifuncionales, de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 y D2, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

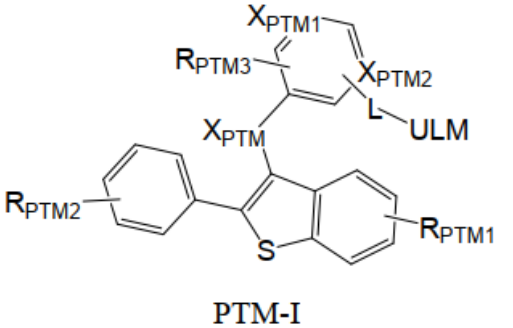
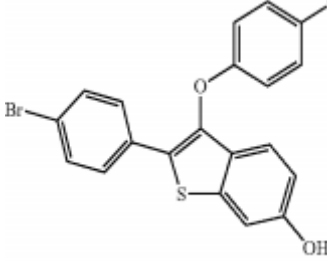
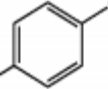
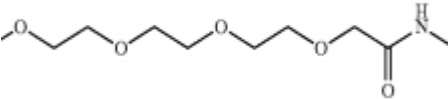
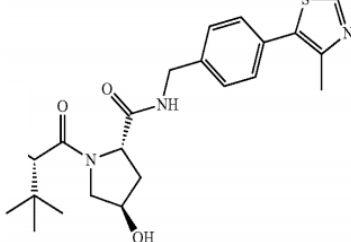
La reivindicación 2 consiste en: “El compuesto bifuncional de conformidad con la reivindicación 1, en donde el O-alquilo inferior es una cadena de alquilo con número de carbonos de 1 a 3” ver definiciones en el último pliego reivindicatorio (Radicado N° NC2020/0001891 del 21 de febrero de 2020).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
ULM—L—PTM,	 (ejemplo 6)

Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

 PTM-I	
RPTM1 es O-alquilo inferior RPTM2 es O-alquilo inferior	No menciona
XPTM es O	-O- (en las posiciones equivalentes de la estructura del ejemplo 6)
RPTM3, XPTM1, XPTM2 son H, CH y CH, respectivamente	 Anillo
L es un enlace o una porción de enlazador químico que une la ULM y la PTM;	
ULM es una porción de unión de ligasa de ubiquitina E3 de molécula pequeña que se une o se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von HippelLindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo 2 doble minuto de ratón (MLM) e IAP (ILM)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga compuestos derivados de benzotiofeno, composiciones, combinaciones y medicamentos que contienen dichos compuestos y procesos para su preparación, como inhibidores de la actividad del receptor de estrógenos, incluida la degradación del receptor de estrógenos, el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el receptor de estrógenos, en particular para el tratamiento del cáncer de mama (resumen y párr. [0001]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1, consiste en que los compuestos de la presente invención contienen una sustitución particular O-alquilo inferior, mientras que los compuestos del documento D1 contienen sustituciones del tipo OH y Bromo.

No obstante dicha diferencia no parece conceder un efecto técnico a la presente invención. Luego de revisar el capítulo descriptivo de la presente invención (descripción, tabla 1) y comparar los ensayos allí presentados, con los que se observan en el documento D1 (D1: párr. [0438]), no se puede establecer si existe alguna ventaja al adicionar la modificación anterior.

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 compuestos moduladores de la proteólisis del receptor de estrógeno alternativos?

El documento D1 ya realizaba plenas sugerencias para llegar a la materia reclamada en la presente solicitud. Con las enseñanzas del documento D1, se podrían haber propuesto modificaciones en cualquiera de las sustituciones que se encuentran en los anillos de los

Oficio N° **14635** de **15 de septiembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

compuestos conocidos a partir de la anterioridad mencionada, y que presentan actividad sobre la misma diana farmacológica. Tal como se señaló anteriormente, la diferencia estructural no están ofreciendo alguna ventaja técnica a los compuestos de la presente solicitud. Por el contrario, se consideran variaciones rutinarias.

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 las sustituciones de los anillos 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 25 no contemplan características que hagan inventiva la invención, se considera que tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2016368911	1	Novedad
		2 a 25	Nivel Inventivo
D2	WO2016169989	1	Novedad

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibídem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0009145		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/015574		26 de enero de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
26 de enero de 2017				X					
Solicitante									
INC. ARVINAS OPERATIONS									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	26	Art. 15	-	Art. 20	27 a 31	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 25
Palabras clave utilizadas	MODULATORS ; ESTROGEN RECEPTOR PROTEOLYSIS; CANCER; COMPOSITIONS; CEREBLON ; VON HIPPEL-LINDAU LIGASE-BINDING MOIETY ; INHIBITORS OF APOPTOSIS PROTEINS ; MOUSE DOUBLE-MINUTE HOMOLOG 2 LIGAND ; E3 UBIQUITIN LIGASE.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 409/12, C07D 409/14, C07D 471/04, A61K 31/381, 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⁾
USPTO	US2016368911	22/12/2016	1 a 25	resumen; párr. [0001]; ejemplo 6	X
ESPACENET	WO2016169989	27/10/2016	1	resumen, pág. 2, líneas 26 a 28 y pág. 28, líneas 21 a 34; ejemplo 3	X
	WO9915521	01/04/1999	N/A	N/A	A
	WO2015000867	08/01/2015	N/A	N/A	A
	US2015291562	15/10/2015	N/A	N/A	A
	WO2016197032	08/12/2016	N/A	N/A	A
	WO2008027542	06/03/2008	N/A	N/A	A
	US2016045607	18/02/2016	N/A	N/A	A
PATBASE/ ESPACENET	US2015291562	15/10/2015	N/A	N/A	A
	US2017008904	12/01/2017	N/A	N/A	A
	WO2017011590	19/01/2017	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.					

Oficio N° 14635 de 15 de septiembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0009145

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: 04/08/2021	
Examinador: NELSON RICARDO VELASCO GONZÁLEZ	