

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

Señor
ELI LILLY AND COMPANY

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**DEGRADADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO**”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/041334

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 11 de julio de 2019.

PRIORIDAD: US, 62/697,100, 12 de julio de 2018.

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)

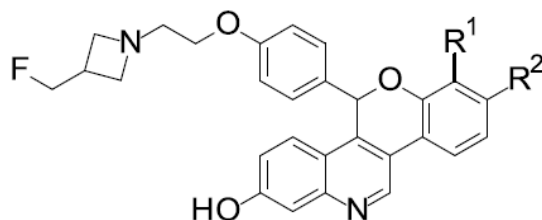
Se aceptan las modificaciones radicadas el 07 de julio de 2021, bajo el número NC2021/0004571, por ajustarse a los requisitos legales.

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 15 del radicado N° NC2021/0004571 del 07 de julio de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD), con mejores propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, mayor eficacia clínica y buena biodisponibilidad oral para tratar el cáncer, en particular el cáncer de mama, gástrico y/o de pulmón ER positivos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto de Fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, y composiciones farmacéuticas que lo comprenden en combinación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.



Fórmula I

3. De la solicitud de patente



Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

3.1. Resultado de examen de patentabilidad de solicitud extranjera (PPH)

La solicitud en trámite, para la cual se presentó el procedimiento acelerado de patente (PPH), cumple con los requisitos documentales establecidos por el numeral 1.2.2.5.2.1. del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. En consecuencia, el estudio de la presente solicitud ha sido anticipado.

Sin embargo, esta Oficina considera que las reivindicaciones presentadas no cumplen con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486, más exactamente con lo estipulado en el artículo 30, debido a que las reivindicaciones 9 y 13 repiten materia de las reivindicaciones 6 y 10 respectivamente, y porque la reivindicación 15 reclama una composición con activos adicionales, lo cual abarcaría una indeterminada cantidad de composiciones que no tienen el debido sustento en la descripción.

Asimismo, la solicitud tampoco cumple con los requisitos establecidos en el artículo 28 de la Decisión 486, dado que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), puesto que la solicitud reclama composiciones que comprenden activos adicionales, sin embargo, esta solo ilustra combinaciones del compuesto del ejemplo 1B con abemaciclib, everolimus, alpelisib y el compuesto A; y del compuesto del ejemplo 10 con abemaciclib alpelisib y everolimus.

Finalmente, tras realizar la búsqueda en el estado de la técnica, se encontró el documento US2006052410, el cual es considerado como relevante en el análisis de Nivel Inventivo de la presente solicitud.

Por las razones anteriormente expuestas, es necesario realizar un requerimiento de acuerdo con el artículo 45.

3.2. 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° NC2021/0000043 el 6 de enero de 2021, tituló la invención como: “DEGRADADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO”. Este título es muy general para nombrar los compuestos objeto de la solicitud contenidos en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “DERIVADOS DE 5-(4-(2-(3-(FLUOROMETIL) AZETIDIN-1-IL) ETOXI) FENIL)-5H-[1]BENZOPIRANO[4,3-C]QUINOLIN-2-OL COMO DEGRADADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO, Y COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN”.

3.3. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- El capítulo reivindicatorio no es conciso, dado que las reivindicaciones 9 y 13 repiten materia de las reivindicaciones 6 y 10 respectivamente, en consecuencia presentan el mismo alcance. Se sugiere retirar las reivindicaciones 9 y 13.
- La reivindicación 15 no es concisa, ya que reclama una composición que comprende activos adicionales, lo cual abarcaría una indeterminada cantidad de composiciones que no tienen el debido sustento en la descripción, pues esta solo ilustra



Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

combinaciones del compuesto del ejemplo 1B con abemaciclib, everolimus, alpelisib y el compuesto A; y del compuesto del ejemplo 10 con abemaciclib alpelisib y everolimus. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

3.4. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal(es) (a) – (f))

- La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), toda vez que únicamente ilustra combinaciones del compuesto del ejemplo 1B con abemaciclib, everolimus, alpelisib y el compuesto A; y del compuesto del ejemplo 10 con abemaciclib alpelisib y everolimus. Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Solicita la sociedad opositora negar el beneficio patentario a la presente solicitud, con base en los siguientes fundamentos:

Menciona que las composiciones combinadas de la reivindicación 13 carecen de concisión y soporte en la descripción, debido a que esta únicamente *“presenta ejemplos relacionados con las combinaciones de los ejemplos 1B y 10 con otros agentes activos: Como un potente degradador y antagonista de ER α , el SERD oral, tal como el Ejemplo 1B, tiene el potencial de ser más eficaz para ralentizar o detener el progreso de los tipos de cáncer de mama ESR1 mutantes o PIK3CA como un agente único o en combinación con inhibidor de CDK4/6, tal como abemaciclib, o inhibidor de PI3K/mTOR, tal como el Compuesto A. En ese contexto, el compuesto del Ejemplo 1B se evalúa para determinar la inhibición del crecimiento tumoral en combinación con abemaciclib (referencia de patente) o el Compuesto A (referencia de patente). Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 1B se evalúa en combinación con abemaciclib o el Compuesto A en el modelo de xenoinjerto de cáncer de mama MCF7ESR1 de tipo silvestre y PIK3Ca mutante (p. 53 y 54, solicitud NC2021/0000043)”*. Afirma que específicamente, la descripción *“presenta los resultados biológicos de las combinaciones de abemaciclib y ejemplo 1B (tabla 15), abemaciclib y ejemplo 10 (tabla 19), ejemplo 10 y alpelisib (tabla 21) y ejemplo 10 y everolimus (tabla 23)”*; que *“en los análisis de los resultados obtenidos por tales ejemplos no se observa ninguna combinación que presente efectos sinérgicos sorprendentes o inesperados”*; concluyendo que *“la reivindicación 13 no cumple con el criterio de concisión y en consecuencia tampoco cumple con el criterio de soporte en la descripción”*.

La sociedad opositora, además afirma que las reivindicaciones 14 a 22 hacen referencia al tratamiento del cáncer, el cual está exceptuado de patentabilidad como método de tratamiento según el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

También indica que la composición de la solicitud en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento US2017/0197915, el cual divulga compuestos novedosos de fórmula II, y sus combinaciones con otros agentes terapéuticos para obtener mejores resultados en el tratamiento de algunas condiciones como el cáncer de mama, afirmando que el documento US2017/0197915 sugeriría a una persona versada



Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

en la materia la terapia combinada de tales combinaciones. Complementariamente, la sociedad opositora sostiene que las combinaciones reclamadas y ensayadas no poseen actividad biológica sinérgica, asegurando que carecen de nivel inventivo.

Con base en lo previamente descrito, solicita la sociedad opositora que se niegue el beneficio patentario a la presente solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de julio de 2018 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20170197915	“Estrogen receptor modulators and uses thereof”	20 de octubre de 2016
D2	US2006052410	“6H-[1]benzopyrano[4,3-b]quinolines and their use as estrogenic agents”	09 de marzo de 2006

D1¹ divulga compuestos moduladores del receptor de estrógeno de Fórmula I, y sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, así como composiciones que los incluyen, métodos para usarlos solos y en combinación con otros compuestos para tratar enfermedades mediadas o que dependen de los receptores de estrógeno (Resumen).

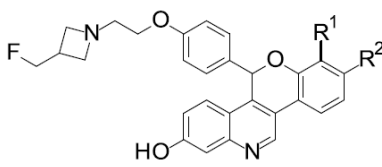
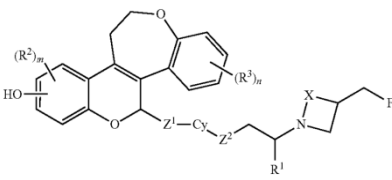
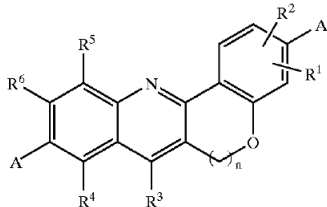
D2² divulga compuestos 6H-[1]benzopirano[4,3-b]quinolinas de fórmula I, composiciones que los comprenden, métodos para el uso y preparación de los compuestos (Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto de la fórmula (...)” (Radicado N° NC2021/0004571del 07 de julio de 2021).

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

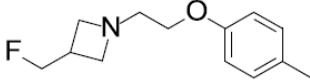
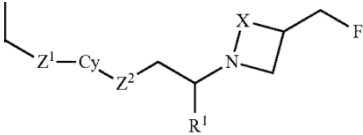
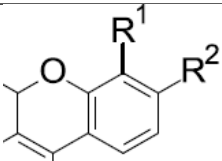
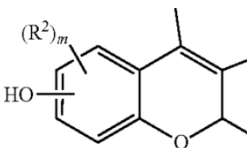
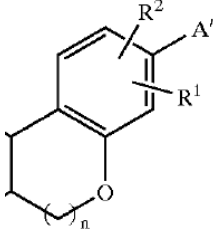
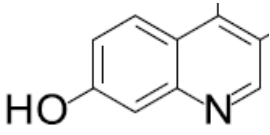
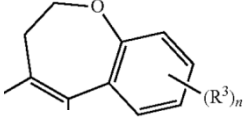
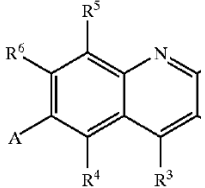
Características esenciales	D1	D2
Un compuesto o su sal, de fórmula:	Compuesto de Fórmula (X) o su sal (pág. 6, párr. [0125])	Un compuesto o su sal de fórmula (Reiv. 1)
	 (pág. 6, párr. [0125])	 (Reiv. 1)

¹<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=US178412667&tab=PCTDESCRIPTION>

² <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/035677606/publication/US2006052410A1?q=US2006052410>

Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

 Enlace Fenil O H CH₂	 Z¹ es un enlace Cy es C₆ arilo (Fenilo) Z² es O R¹ es H X es CH₂ (pág. 2, párr. [0012] a [0015])	—
 R¹ o R² es Cl, F, -CF₃, o -CH₃, el otro es H	 R² es Halógeno, C₁-C₄fluoroalquil o C₁-C₄ alquil m es 1 (pág. 6, párr. [0127][0132])	 A' es H R¹ y R² son halógeno, C₁-C₆ alquilo, CF₃ n es 0 (Reiv. 1)
	 R³ es OR¹⁰; R¹⁰ es H n es 1 (pág. 6, párr. [0127][0128][0133])	 A, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son H (Reiv. 1)

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de fórmula X (pág. 6, párr. [0125]), los cuales son degradadores del receptor de estrógenos, y disminuyen los efectos de los estrógenos con los receptores de estrógenos, así como las concentraciones de los receptores de estrógenos para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con el receptor de estrógenos (ER) que incluyen, entre otras, disfunciones ERα asociadas con el cáncer (pág. 1, párr. [0005][0006]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el compuesto de la solicitud incluye un anillo de piridina en el tetraciclo, en lugar de un dihidrooxepin; y que el benceno del benzopirano no incluye un grupo hidroxilo.

El efecto que se logra al incluir un anillo de piridina en el tetraciclo, y un benceno sin un grupo hidroxilo en el benzopirano, es degradar selectivamente el receptor de estrógeno (SERD) para tratar el cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de degradar selectivamente el receptor de estrógeno (SERD) para tratar el cáncer?

Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

Sin embargo, el incluir un anillo de piridina en el tetraciclo, y un benceno sin un grupo hidroxilo en el benzopirano para tratar el cáncer, ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos de fórmula I, que tienen una estructura tetracíclica, en donde uno de los anillos del tetraciclo es una piridina, los cuales pueden no incluir un hidroxilo en el benceno del benzopirano (Reiv. 1). Estos compuestos son útiles para tratar o inhibir el crecimiento benigno o maligno anormal de tejidos como el cáncer (pág. 5, párr. [0066] [0068]).

Adicionalmente, los compuestos de D1 son degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) para el tratamiento del cáncer (pág. 1, párr. [0005] [0006]); de modo que el efecto de los compuestos de la solicitud no es sorprendente e inesperado, puesto que los compuestos de D1 ya presentaban el mismo efecto.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anillo de piridina en el tetraciclo, y un benceno sin un grupo hidroxilo en el benzopirano de D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona composiciones que comprenden los compuestos divulgados, y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable (Reiv. 8), así como composiciones farmacéuticas que comprenden otros ingredientes activos (pág. 66, párr. [0505]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20170197915	1 a 15	Nivel Inventivo
D2	US2006052410	1 a 15	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 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 ibidem, 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.

Oficio N° **15854** de **8 de octubre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

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° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0000043		1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/041334		11 de julio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
12/07/2018				x					
Solicitante									
ELI LILLY AND COMPANY									
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 15
Palabras clave utilizadas	Benzopyrano[4,3-c]quinolin Benzopyrano AND quinolin Chromene AND quinolin Benzopyrano AND quinolin AND estrogen Benzopyrano AND quinolin AND AzetidinyI AzetidinyI Selective estrogen receptor modulators
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 491/052, A61K 31/436, 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⁾
ISA	US2011281847	17/11/2011	-	-	A
	US2017197915	13/07/2017	1 a 15	(Reiv. 8)(pág. 1, párr. [0005] [0006]) (pág. 2, párr. [0012] a [0015]) (pág. 6, párr. [0125] [0127] [0128] [0132] [0133]) (pág. 66, párr. [0505])	Y
Derwent	WO2014205136	24/12/2014	-	-	A
	WO2005073204	11/08/2005	-	-	A
Espacenet	CN1249063	05/04/2006	-	-	A
	ES2286275	01/12/2007	-	-	A
	AU2007274283	17/01/2008	-	-	A
	US2006052410	09/03/2006	1 a 15	(Reiv. 1)(pág. 5, párr. [0066] [0068])	Y
	EP1053239	22/11/2000	-	-	A
	CN1172917	27/10/2004	-	-	A
Patentscope	WO2014008592	16/01/2014	-	-	A
	WO200202565	10/01/2002	-	-	A
	US2017362172	21/12/2017	-	-	A
	US2009227571	10/09/2009	-	-	A

Oficio N° 15854 de 8 de octubre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

	US2010261758	14/10/2010	-	-	A
	BR102016018199	06/03/2018	-	-	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.	Paterni, I., Bertini, S., Granchi, C., Macchia, M., & Minutolo, F. (2013). Estrogen receptor ligands: a patent review update. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 23(10), 1247–1271. doi:10.1517/13543776.2013.805206				
	Huang, Y., Zhao, N., Wang, Y., Truillet, C., Wei, J., Blecha, J. E., et al. (2020). A novel radioligand reveals tissue specific pharmacological modulation of glucocorticoid receptor expression with positron emission tomography. ACS Chemical Biology. doi:10.1021/acschembio.9b01043				
	Yamato, M., Takeuchi, Y., Hashigaki, K., Ikeda, Y., Chang, M. R., Takeuchi, K., et al. (1989). Synthesis and antitumor activity of fused tetracyclic quinoline derivatives. 1. Journal of Medicinal Chemistry, 32(6), 1295–1300. doi:10.1021/jm00126a025				
(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: 02/09/2021					
Examinador: Laura Alejandra Martínez Contreras					