

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 661

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 63972 del 13 de octubre de 2020 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó el privilegio de patente de invención a la creación titulada: “CONJUGADOS DE PIRROBENZODIAZEPINA ENLAZADOS A ANTICUERPOS ASOCIADOS A TUMOR”, al considerar que las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0008340 del 19 de mayo de 2020 no cumplen con el requisito de patentabilidad consagrado en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 30 de noviembre de 2020 con el N° NC2020/0015028, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad Medimmune Limited., por conducto de apoderado, presentó recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que se exponen a continuación:

2.1. Modificación al pliego reivindicatorio presentado con el escrito de recurso.

La sociedad recurrente presenta junto con el escrito de recurso un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por de 14 (catorce) reivindicaciones, que reemplazan las presentadas con el capítulo inicial.

Sobre el nuevo capítulo reivindicatorio indica la sociedad recurrente que:

- “Se ha limitado la reivindicación 1 incluyendo la materia de la antigua reivindicación 4, especificándose ahora que la unidad de ligando L es un anticuerpo o un fragmento activo de éste. La base para dicha modificación se encuentra en la anterior reivindicación 4.
- Se ha cancelado la reivindicación 4 anteriormente presentada y, por consiguiente, se han reenumerado el resto de reivindicaciones y dependencias”.

Igualmente, manifiesta la sociedad recurrente que: “Las nuevas reivindicaciones modificadas suponen una limitación al ámbito de protección de las reivindicaciones actualmente en el expediente y, además, cumplen con todos los requisitos establecidos por la Decisión 486”.

2.2. Estudio de nivel inventivo realizado.

Sobre el nivel inventivo de la invención en estudio la sociedad recurrente argumenta inicialmente que: “Los compuestos reivindicados **SI** presentan efecto técnico, siendo dicho efecto el de presentar una actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la luz

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

del estado de la técnica conocido en la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente”.

Asimismo, considera la sociedad recurrente que el Examinador ha llegado a la conclusión de falta de nivel inventivo tras realizar un análisis de actividad inventiva incorrecto, sin reconocer la existencia de un efecto técnico, y por medio de una evaluación retrospectiva de la invención.

Sobre el particular, la sociedad recurrente cita las GUÍAS DE EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de esta SUPERINTENDENCIA en relación específica a que: “La persona versada en la materia ha de tener algún motivo para combinar las enseñanzas del estado de la técnica y, en el presente caso, ese motivo no puede derivarse razonablemente de ninguno de los documentos del estado de la técnica mencionados” -Subrayado dentro del texto-.

En su escrito la sociedad recurrente desarrolla la aproximación método problema-solución para evaluar el nivel inventivo de la invención y poner de presente sus argumentos. Así, la sociedad recurrente afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención en estudio, de igual manera manifiesta que como parte del estado de la técnica se ha aportado al trámite el documento de Gregson Et. Al., sobre el que hace las siguientes consideraciones:

- “Este documento enseña que el compuesto 4b (compuesto similar al descrito en D1), que comprende un puente de pentileno – C5, es significativamente más citotóxico que el compuesto 4a, que comprende un puente de propileno – C3, como los compuestos de la presente invención.
- Además Gregson enseña que dicho resultado obtenido para los compuestos 4b y 4a, no se refleja al comparar otro par de dímeros PBD, los compuestos 3a y 3c, porque dichos compuestos no tienen doble enlace C2-exo”.

Para la sociedad recurrente en la aplicación del método problema-solución se debe considerar que: “Teniendo en cuenta que Gregson divulga el mismo compuesto contenido en D1, el compuesto 4b que presenta un puente de cinco carbonos, y lo compara en términos de actividad citotóxica con otro compuesto denominado 4a que comprende un puente de tres átomos de carbono, como los compuestos de la presente invención, es bastante sorprendente que el Examinador no considere a Gregson como un documento igual de cercano a la presente invención que el documento D1, y de hecho en su análisis de actividad inventiva ni lo tiene en cuenta, la información descrita por Gregson es ignorada por el Examinador en su análisis de actividad inventiva”.

Sobre la diferencia con respecto al arte previo más cercano, representado en el documento D1, y la invención la sociedad recurrente indica que esta diferencia: “... Radica en la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD, siendo una cadena de 3 átomos de carbono (propileno - C3) para los compuestos de la invención y de 5 átomos de carbono (pentileno - C5) para los compuestos del documento D1”.

Con respecto al efecto técnico asociado a la invención y sobre las consideraciones presentadas en la Resolución impugnada, la sociedad recurrente afirma que: “(...) El Examinador por un lado está indicando que no existe efecto técnico asociado a la diferencia, pero por otro lado, afirma que lo que realmente no existe es un mayor efecto técnico de los conjugados de la invención frente a los del D1. De ambas frases se deriva que lo que el Examinador está realmente buscando para considerar que existe un efecto

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

técnico causado por la diferencia y directamente atribuible a ella, es un efecto citotóxico mayor por parte de los conjugados de la invención respecto de los conjugados de D1 y/ de Gregson”.

De la misma manera, la sociedad recurrente insiste en que: “El efecto técnico causado por la diferencia y directamente atribuible a ella, haciendo referencia nuevamente a los resultados mostrados en el Anexo I, así como en la información del estado de la técnica comprendida en los documentos más cercanos a la presente invención, que son el documento D1 y el documento de Gregson (Anexo II), y que son los que se deberían de haber tenido en cuenta para el análisis del efecto técnico de la presente invención, y no sólo el documento D1 como ha hecho el Examinador”.

También argumenta en el escrito de recurso que: “D1 divulga conjugados que comprenden compuestos pirrolobenzodiazepina (PBD) enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular (Pág. 2, párr. [0014]), para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 52, párr. [1010]). Entre los compuestos descritos en D1 destacar el compuesto 15d que es un compuesto que presenta un puente de cinco átomos de carbono que une dos PBDs. Dicho compuesto 15d es el mismo que se describe en el documento Gregson como compuesto 4b, y que se compara en términos de actividad citotóxica en dicho documento frente al compuesto 4a que presenta un puente de tres átomos de carbono, como los compuestos de la invención. Así, teniendo esto en cuenta, en el Anexo I se muestran los resultados de los datos comparativos de actividad citotóxica obtenidos entre el compuesto comparativo 1 (compuesto 15d de D1) que tiene un puente de 5 átomos de carbono y por lo tanto es igual al compuesto 4b de Gregson, y el compuesto 23 de la presente invención que tiene un puente de 3 átomos de carbono. Los resultados han puesto de manifiesto que el valor EC50 del compuesto 15d (=4b de Gregson) de D1 (5 átomos de carbono) es 0,0006377, mientras que el valor EC50 del compuesto 23 de la presente invención (3 átomos de carbono) es 0,009554. Estos resultados evidencian que el compuesto 15d (=4b de Gregson) de D1 (5 átomos de carbono) es sólo 15 veces más citotóxico que el compuesto 23 de la presente invención (3 átomos de carbono), siendo dicha diferencia no significativa entre ambos compuestos”.

Además, defiende la sociedad recurrente que: “**Gregson**, que como hemos mencionado anteriormente es uno de los documentos más cercanos a la presente invención, también enseña que el compuesto 4b, que comprende un puente de cinco átomos de carbono, y que es similar al compuesto 15 d de **D1**, es significativamente más citotóxico (por encima de **43 veces más citotóxico**) que el compuesto 4a que comprende un puente de tres átomos de carbono. En la Tabla 1 de **Gregson** se muestra claramente que en células K562, el compuesto 4b es 43 veces más citotóxico que 4a”.

Sobre el efecto técnico logrado con la invención, la sociedad recurrente argumenta que: “La persona del oficio medianamente versada en la materia, a la luz de la información descrita en **Gregson** esperaría que la diferencia de actividad citotóxica entre un compuesto con un puente de cinco átomos de carbono como los descritos en **D1** y en Gregson (Compuesto 15d y 4b, respectivamente), frente a un compuesto con un puente de tres átomos de carbono, como los descritos en la presente invención (compuesto 23), fuera de al menos un factor de ~30 a >3000 veces mejor para los compuestos con cinco átomos de carbono, esto es para los compuestos 15d y 4b descritos en **D1** y **Gregson**.”

En cambio, y sorprendentemente, los ensayos comparativos de actividad citotóxica mostrados en el Anexo I ponen de manifiesto que el valor de EC50 del compuesto 15d de D1 (=compuesto 4b de Gregson) (5 átomos de carbono) es 0,0006377, y el valor de EC50 del compuesto 23 (3 átomos de carbono) es 0,009554, por lo que los valores de

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

EC50 muestran que el **compuesto 15d de D1 (=compuesto 4b de Gregson) es sólo 15 veces más citotóxico que el compuesto 23 de la presente invención**, siendo este **resultado totalmente inesperado** a la luz de la información descrita en el estado de la técnica más cercano en la fecha de presentación y/o prioridad de la presente solicitud, concretamente a la luz de **D1 y Gregson**. Así, la persona medianamente versada en la materia hubiera esperado obtener en los ensayos comparativos mostrados en el Anexo I que el compuesto 15d (=compuesto 4b de Gregson) fuera al menos de ~30 a >3000 veces mejor en cuanto a actividad citotóxica que el compuesto 23 de la invención, pero en cambio, y **sorprendentemente**, los resultados mostrados en el Anexo I indican que el compuesto 15d de D1 es **sólo 15 veces más citotóxico** que el compuesto 23 de la invención. Estos resultados evidencian, por tanto, que el **efecto técnico** demostrado por los compuestos de la invención es una **actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica** más cercano en la fecha de presentación y/o prioridad de la solicitud de patente, y que un experto en la materia hubiera considerado y tenido en cuenta al enfrentarse al problema planteado por la presente invención para darle una solución”.

En este mismo sentido, en el escrito de recurso la sociedad recurrente incluye una tabla resumen que muestra los compuestos citados y su actividad citotóxica, a partir de la cual se concluye que: “El efecto técnico demostrado por los compuestos reivindicados va dirigido a mostrar una **actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica más cercano (D1 y Gregson)**”.

Igualmente, en el escrito de recurso se repasa que: “En el Ejemplo 6 de la solicitud originalmente presentada se ejemplifica que los conjugados reivindicados son muy activos *in vivo* (Figs. 1 a 4), y en el Ejemplo 5 se demuestra también que los conjugados de la invención son muy activos *in vitro*. Además, la presente solicitud ha demostrado que los conjugados reivindicados han sido sorprendentemente bien tolerados en los estudios de toxicidad de diversas especies. Es importante señalar además que la toxicidad de los compuestos es difícil de predecir, y los datos mostrados en la presente solicitud de patente demuestran que los conjugados de la presente invención tienen altos índices terapéuticos, tanto en ratas, como en monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*)”.

Sobre este punto concluye en el escrito del recurso que: “El efecto técnico de los compuestos reivindicados en la presente invención es: **una actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica más cercano, junto con una buena tolerabilidad**”.

Para la sociedad recurrente en la resolución recurrida: “El Examinador considera que el efecto técnico demostrado por los compuestos reivindicados (**actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la luz del estado de la técnica cercano, junto con una buena tolerabilidad de los compuestos reivindicados**) no es un resultado directo de la diferencia entre la invención reivindicada y **D1**. Es decir, indica que el efecto técnico demostrado no es un resultado directo atribuible a la cadena de tres átomos de carbono que une los dímeros PBD, sino más bien a la combinación de fármaco + anticuerpo de los conjugados de la invención.

Al respecto de esta consideración la sociedad recurrente argumenta que:

- “Una persona medianamente versada en la materia dentro del campo técnico de la presente invención entiende que el anticuerpo que forma parte del complejo fármaco+anticuerpo (ADC en sus siglas en inglés – antibody-drug-conjugate) en el entorno celular, es atraído y dirigido hacia el antígeno objetivo presente en las células objetivo, transportando así el complejo ADC a dichas células objetivo. Por lo tanto, el

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

anticuerpo que forma parte del complejo fármaco+anticuerpo puede ser modificado en función de las células objetivo a tratar, es decir, es seleccionado un anticuerpo concreto u otro en función de los diferentes lugares de destino o células objetivo de destino. Así una vez que el complejo fármaco+anticuerpo ha llegado a la célula/sitio objetivo, el enlazador del complejo ADC se rompe y el dímero de PBD se libera en el interior celular, ejerciendo su efecto terapéutico, en este caso, matar a las células cancerígenas diana. Por lo tanto, para poder ejercer su actividad citotóxica eficiente, el enlazador (cadena alquílica) debe ser estable y además, ser capaz de romperse una vez haya llegado el complejo ADC a la célula/sitio objetivo, para así liberar los PBDs y que éstos ejerzan su actividad terapéutica.

- *Una persona medianamente versada en la materia entiende que cuando los compuestos PBDs forman parte de un complejo ADC, son específicamente el anticuerpo y el enlazador los que favorecen que se produzca un tratamiento específico y dirigido a las células diana específicas que se desean tratar (en lugar de ir dirigido a cualquier célula indiscriminada si el compuesto PBD se administrase sin el anticuerpo y sin el enlazador), y posteriormente, el dímero de PBD se encarga de matar a dichas células diana. Teniendo en cuenta esto, queda claro que el compuesto 4a (tres átomos de carbono) se libera del complejo ADC del compuesto 23 de la invención y el compuesto 4b (cinco átomos de carbono) se libera del complejo ADC del compuesto 15d de D1. En consecuencia, una persona medianamente versada en la materia comprenderá que los datos de Gregson son directamente aplicables a los conjugados reivindicados y la comparación de los conjugados muestra el efecto de la conjugación de los dos compuestos de Gregson y cómo el puente de tres átomos de carbono evidencia una actividad mucho mejor de la esperada a la luz de la información conocida de Gregson.*
- *Por lo tanto, dado que es el dímero de PBD el responsable de matar a las células (responsable de proporcionar el efecto citotóxico), el experto medio en la materia, basándose en la información divulgada en Gregson, consideraría que conjugando el dímero de PBD con un puente de tres átomos de carbono obtendría el mismo resultado que el mostrado en Gregson, y por lo tanto, esperaría que al comparar los conjugados del compuesto 15d de D1, o del compuesto 4b de Gregson, que comprenden un puente de cinco átomos de carbono, con conjugados con un puente de tres átomos de carbono, como por ejemplo el compuesto 4ª de Gregson, obtendrían una actividad significativamente mejor (de al menos un factor de 30->3000), para los compuestos con 5 átomos de carbono. Sin embargo, sorprendentemente este no ha sido el caso, y como se muestra en los datos del Anexo I y en la Tabla incluida anteriormente, el compuesto 15d de D1 (=compuesto 4b de Gregson) solo muestra una actividad 15 veces mejor (y no al menos 30 veces mejor, que es lo que una persona medianamente versada en la materia hubiera esperado a la luz de la información descrita en Gregson) que el compuesto 23 de la presente invención”.*

Por lo demás, la sociedad recurrente insiste sobre los siguientes puntos:

- **Gregson** también hace referencia (página 1164) a que la mayor longitud del ADN extendido en el momento de la unión para el compuesto 4b, en comparación con el homólogo más corto, el compuesto 4a, confiere mayor estabilidad al aducto. La interacción de los compuestos PBD con el ADN y el ajuste isohelicoidal en el surco menor del ADN permite interferir con el procesamiento del ADN, de ahí su uso como agentes antitumorales (dicha información se menciona en la introducción de la presente solicitud). En los ensayos incluidos en el Anexo I se demuestra sorprendentemente que los compuestos PBD con una cadena de tres átomos de

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

*carbono presentan una actividad citotóxica mucho mejor de la esperada a la vista del estado de la técnica (**Gregsony D1**). Dicho **efecto técnico** resultante de la diferencia (cadena de tres átomos de carbono), es debido a que los **compuestos de la invención** tienen un **ajuste isohelicoidal en el surco menor del ADN, una vez que llegan a la célula objetivo y se separan del anticuerpo, mucho mejor de lo esperado** a la luz del estado de la técnica más cercano (**Gregson**), **haciendo así que presenten una actividad citotóxica mucho más potente de la esperada**. Por lo tanto, esto demuestra que los compuestos PDB con tres átomos de carbono encajan en el surco menor del ADN de una manera mucho mejor de la esperada, siendo los resultados obtenidos comparables a los obtenidos con compuestos PBD con cinco átomos de carbono. Este efecto técnico es completamente **inesperado** a la luz del estado de la técnica más cercano, **Gregson y D1**.*

- **Gregson** ya enseña que la actividad de la “ojiva” del compuesto PBD que se libera del conjugado es una información muy importante a tener en cuenta por el experto en la materia cuando compara los datos de los dos conjugados. Por lo tanto, teniendo en cuenta dicha información divulgada en **Gregson** y analizando los datos comparativos del Anexo I, se evidencia, **sorprendentemente**, que los compuestos PBD con una cadena de tres átomos de carbono encajan en el surco menor del ADN de una manera mucho mejor de la esperada a la vista del estado de la técnica más cercano, **Gregson**, y esto hace que presenten una actividad citotóxica mucho mejor de la esperada, pasando de esperar encontrar una actividad citotóxica de al menos 30 veces peor que los compuestos con cinco átomos de carbono (**D1**), a obtener una actividad citotóxica de solo 15 veces menor que los compuestos de **D1**, siendo por tanto, dicha actividad citotóxica entre ambos compuestos, aunque no igual, si bastante similar y por tanto, comparable.

Ahora bien, para soportar su posición la sociedad recurrente también se apoya en las definiciones de la GL y específicamente cita que: “(...) La existencia de un “Efecto técnico sorprendente”, como indicio claro de existencia de nivel inventivo. Tal es el caso de la presente invención, tal y como se ha mencionado a lo largo del presente escrito”.

Acerca de la deducción del problema técnico objetivo, la sociedad recurrente considera que en la resolución recurrida: “(...) El Examinador ha planteado el problema técnico objetivo ignorando las ventajas y efectos técnicos demostrados por el Solicitante y explicados, tanto en las anteriores respuestas a las acciones oficiales, como en la presente respuesta, y a su vez, ha ignorado las enseñanzas del estado de la técnica más cercano a la presente invención en la fecha de presentación o prioridad de la presente solicitud de patente, presentando el problema técnico como una simple alternativa sin más, sin indicar en ningún momentos todas las ventajas y efectos descritos anteriormente para los compuestos reivindicados en vista del estado de la técnica más cercano”.

En lo que se refiere al paso de evaluar si la invención reivindicada partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia, en el escrito de recurso se argumenta que:

- “En esta etapa no se trata de determinar si el experto en la materia hubiera podido llegar a la solución, sino si el experto hubiera llegado, de hecho con razonable expectativa de éxito a obtener dímeros PBD que presenten una buena tolerabilidad, y además, una actividad citotóxica mejor de la esperada a la vista de lo conocido en el estado de la técnica más cercano, porque exista un documento de la técnica, o alguna información en la técnica, que le hubiera indicado/sugerido/ o motivado a ello.
- La solución al problema objetivo de acuerdo con la presente invención, es decir,

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

dímeros PBD enlazados por un puente de tres átomos de carbono, que presenten una buena tolerabilidad, y, además, una actividad citotóxica mejor de la esperada, no resulta obvia en vistas del documento D1 y Gregson”.

Sobre el documento D2, la sociedad recurrente indica que: *“El Ejemplo 13, de D2 es uno de los muchos ejemplos descritos en dicho documento donde se muestran diferentes puentes con diferentes longitudes de átomos de carbono para la unión PBD. Como hemos mencionado anteriormente, el Examinador sólo ha hecho referencia al Ejemplo 13 de D2, donde $n=3$; sin embargo, en los Ejemplos 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22, se describen $n = 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11$ y 12 respectivamente. Es más, D2 también enseña dímeros PBD enlazados en la posición C7, mostrando muchos ejemplos de dichos compuestos, y también los Ejemplos 2 a 11 ejemplifican compuestos PBD donde n es seleccionado de 3 a 12 átomos de carbono. Por lo tanto, que el puente de 3 átomos de carbono enlazado entre las posiciones C8 es una opción más a elegir de entre las 20 opciones alternativas descritas en D2, y no existe ningún incentivo, ni pista en D2, que dirija a la persona medianamente versada en la materia a considerar el Ejemplo 13 como preferible frente al resto de ejemplos que se describen en dicho documento D2. Tampoco existe en D2 ninguna indicación, ni pista de como la longitud del puente de átomos de carbono puede afectar a la actividad y/o a la toxicidad de los compuestos descritos. Es más, el propio documento D2 aleja a la persona medianamente versada en la materia del uso de dicho puente de 3 átomos de carbono. Concretamente, D2 indica claramente [final de la columna 26] que cuando los dímeros PBD se unen mediante un puente de átomos de carbono en la posición C8 (como en la presente invención) es preferible que dicho puente de átomos de carbono sea de una longitud de $n= 7$ a 12 y más preferentemente $n= 7$ a 11 y aún más preferiblemente $n= 7, 9$ u 11 . Por lo tanto, D2 enseña a la persona medianamente versada en la materia que es mejor tener un enlazador de compuestos PBD más largo, preferiblemente que comprendan **de 7 a 12 átomos de carbono**, cuando se enlazan en la posición C8”.*

Así las cosas, se concluye en el escrito de recurso que: *“No existe en el documento D1, ni en Gregson, ni en D2, ninguna información que le hubiera proporcionado ninguna indicación o sugerencia a un experto en la materia para resolver el problema enfrentado de la manera que éste lo ha resuelto en la presente invención”.*

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, atendiendo *“todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”* en los siguientes términos:

3.1. Objeto de la invención.

La solicitud en estudio proporciona conjugados que comprenden una pirrolobenzodiazepina (PBD) y el enlazador de fármaco precursor de Fórmula general I.

3.2. Del procedimiento administrativo.

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud de patente de invención tramitada con el radicado bajo el N° NC2018/0008340. El solicitante fue requerido durante la etapa de examen de patentabilidad en virtud del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, mediante Oficios N° 3010 notificado el 03 de marzo de 2020 y Oficio N° 7161 notificado el 18 de junio de 2020.

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

En el Oficio N° 3010 notificado el 03 de marzo de 2020, la Oficina evaluó el capítulo reivindicatorio radicado el 08 de agosto de 2018, bajo el número NC2018/0008345, el cual estaba conformado por un total de diecinueve (19) reivindicaciones; en el citado Oficio se refutó el título de la solicitud, se estableció la falta de claridad de las reivindicaciones 1 a 3, 4, 5, 6, 7 y 16 y se objetó el contenido de las reivindicaciones 11, 13 y 14 por tratarse de usos, y el de la reivindicación 15 por reclamar un método de tratamiento; igualmente se rebatió la falta de nivel inventivo de la materia reclamada conforme al artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, al considerar que las reivindicaciones estudiadas resultaban obvias en virtud de las enseñanzas de los documentos US20110256157 (D1) y US7557099 (D2).

En consideración a las objeciones formuladas por esta Entidad, la sociedad solicitante mediante escrito radicado el 19 de mayo de 2020 presentó un capítulo reivindicatorio modificado conformado por quince (15) reivindicaciones, dirigidas a un conjugado de Fórmula I, un compuesto de Fórmula III y su método de obtención.

Revisada la respuesta, la Oficina consideró que las modificaciones persistían las objeciones sobre la patentabilidad de la invención y, mediante el Oficio N° 7161 notificado el 18 de junio de 2020, reiteró las objeciones planteadas sobre el nivel inventivo de los conjugados y compuestos reivindicados.

Como respuesta al Oficio N° 7161, el día 16 de septiembre de 2020 la sociedad solicitante presentó argumentos en favor de la patentabilidad de la invención. Al revisar esta respuesta, la Superintendencia de Industria y Comercio decidió denegar la patente a las reivindicaciones modificadas, mediante acto administrativo proferido en la Resolución N° 63972 del 13 de octubre de 2020.

3.3. Modificación al pliego reivindicatorio.

Es de advertir que el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 es claro al establecer que *“el solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”*.

En relación con la facultad que otorga el mencionado artículo 34 para modificar la solicitud en cualquier estado del trámite, el Tribunal Andino de Justicia ha señalado que *“(…) la solicitud se modifica a través de una nueva presentación de las reivindicaciones, aclarando determinados aspectos de la descripción del invento o reformando todo aquello que pueda dar lugar a objeciones totales o parciales por parte de la Administración”*.¹

En cuanto al ámbito y alcance de la modificación, el mismo Tribunal ha establecido que *“la única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”*.²

¹Proceso 31-IP-2011. P. 11.

²Ídem Proceso 31-IP-2011. P. 11.

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

En el presente asunto, la sociedad recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de que sea considerado al momento de adoptar la decisión, sobre lo cual esta Oficina considera oportuno hacer las siguientes precisiones:

3.3.1. Del objeto de la solicitud y la materia reclamada en la modificación.

El nuevo pliego reivindicatorio modificado allegado con el escrito del recurso, bajo el radicado N° NC2020/0015013 del 30 de noviembre de 2020, está conformado por un total de catorce (14) reivindicaciones comprendidas en las categorías de producto y proceso, por lo que se ajusta a lo previsto en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina en cuanto tiene que ver con las categorías inventivas.

En relación con el alcance de la modificación esta Oficina encuentra que el nuevo capítulo reivindicatorio solicita protección para un conjugado de fórmula I, una composición que comprende una mezcla de conjugados, un compuesto de Fórmula III y el método de síntesis de un conjugado relacionado.

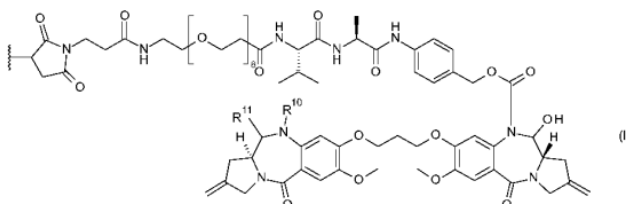
3.3.2. De la divulgación y soporte de la materia reclamada.

Al verificar la memoria descriptiva de la solicitud originalmente presentada, esta Superintendencia observa que la materia ahora reclamada se encuentra divulgada y, por lo tanto, racionalmente sustentada en la descripción y el pliego reivindicatorio inicialmente presentados. Específicamente, en la descripción general de la invención, páginas 5 a 12, entre otras, página 78 a 83 y los ejemplos incluidos en la divulgación inicialmente presentada.

Teniendo en cuenta lo anterior, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, toda vez que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, tal y como lo manifiesta la sociedad recurrente, adicionalmente se allegó el pago de la tasa respectiva según comprobante de recaudo correspondiente al recibo N° 97043. Por lo tanto, la presente comunicación se realiza con base en dicho capítulo reivindicatorio.

3.4. De la evaluación del nivel inventivo del conjugado reclamado.

Sea lo primero indicar que el caso en revisión corresponde con una invención que se define como un conjugado de Fórmula I, en donde dicha fórmula incluye un elemento L que es una unidad de ligando, donde la unidad de ligando es un anticuerpo o un fragmento activo de este; dicho conjugado también comprende otro elemento D^L que es una unidad de enlazador del fármaco de fórmula II:



En la nueva reivindicación 1 se definen además las posiciones R¹⁰ y R¹¹ del fármaco y de Fórmula II y se caracteriza **p** como un número entero entre 1 a 20.

Para decidir sobre el aporte de la invención en esta revisión se hace primordial circunscribirse al significado de un conjugado. De la manera más sencilla, un conjugado

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

corresponde con un compuesto formado por la unión química de dos o más sustancias diferentes. En el presente caso, el principio activo corresponde a un dímero de una pirrolobenzodiazepina (PBD) y como se define en la nueva reivindicación 1, el elemento L es una unidad de ligando, donde la unidad de ligando es un anticuerpo o un fragmento activo de este. Así, la solución propuesta corresponde con la unión de la PBD con el ligando a través de un linker o enlazador y en ningún caso podría evaluarse cada elemento del conjugado de manera independiente, mucho menos en lo que se refiere al efecto técnico.

Ahora bien, en la resolución impugnada se estableció que: *“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga conjugados que comprenden compuestos pirrolobenzodiazepina enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular (Pág. 2, párr. [0014]), para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer (Pág. 52, párr. [1010]), este documento también divulga el diseño experimental de los compuestos intermedios necesarios para la obtención de los conjugados finales (Pág. 75, párr. [1087]-pág. 92, párr. [1288]), la conjugación a distintos anticuerpos entre estos trastuzumab junto con su proporción fármaco-anticuerpo (Págs. 92 y 93, tabla 1), ensayos de proliferación celular in vitro (Pág. 93 y 94, figs. 2 y 3), ensayo de inhibición de crecimiento tumoral (Pág. 94, párrs. [1323-1326]). La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el conjugado de pirrolobenzodiazepina (PBD) divulgado en el documento D1 consiste en la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD, en la solicitud corresponde a 3 átomos de carbono y en el documento D1 es de 5 átomos de carbono”*. De acuerdo con lo anterior, la Oficina reitera que el documento corresponde al estado de la técnica más cercano a la materia reclamada pues revela de manera general la materia reclamada y el efecto citotóxico descrito para ella.

En relación con esta diferencia, en la citada resolución se estableció que: *“El cambiar la longitud de la cadena alquílica que separa los dos anillos de PBD de tres átomos de carbono para obtener conjugados de PBD, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la síntesis de compuestos PBD unidos mediante cadenas de diferente longitud, entre estos tres átomos de carbono (Cols. 45 y 46, ej. 13)”*. Es decir, que la diferencia técnica reconocida entre la solicitud y el antecedente, está limitada a que en el antecedente la modalidad más preferida corresponde con el conjugado que comprende un dímero de PBD caracterizado porque presenta un grupo pentiloxi (R" pentilo) como grupo conector entre los dos monómeros de PBD mientras que en la solicitud este grupo fue definido como un grupo propiloxi ((R" propilo). Sin embargo, es oportuno aclarar que el alcance de su divulgación incluye la materia reclamada actualmente en su solicitud, puesto que incluso ejemplifica dímeros de PBD que presenta un grupo propiloxi ((R" propilo), y revela conjugados de estos de manera similar a la materia ahora reclamada, tal y como se evidencia en el esquema 15 de la anterioridad.

Asimismo, en la decisión impugnada se indica que: *“No se atribuye a la citada diferencia un efecto técnico, toda vez que las pruebas técnicas aportadas demuestran que los conjugados que contienen 5 átomos de carbono presentan mayor efecto citotóxico con una IC₅₀ de 0.0006377 mg/mL (Anexo I) y también reducen el volumen del tumor (fig. 6), respecto al IC₅₀ de 0.009554 mg/mL del compuesto de la solicitud”*. Por lo que esta Oficina advierte que tal y como se indicó en el acto administrativo impugnado la limitación en el pliego reivindicatorio a los conjugados que se caracterizan porque presentan como grupo conector entre los dos monómeros de PBD un grupo pentiloxi no le confieren un efecto técnico sorprendente a la materia reclamada puesto que tanto los compuestos de la solicitud como del antecedente fueron descritos como agentes citotóxicos, en donde el dímero de PBD comprende un grupo pentiloxi (R" pentilo) como grupo conector entre los

Resolución N° 661

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

dos dímeros de PBD presenta una mayor actividad biológica que el que presenta que presenta un grupo propiloxi ((R” propilo).

Dado que en el escrito de recurso se argumenta que la presente invención SI exhibe un efecto técnico inesperado y cómo dicho efecto NO ha podido anticiparse de las divulgaciones de los documentos D1 y D2, una vez verificados los dos antecedentes citados, esta Oficina considera que el documento D1 revela que los conjugados que comprenden dímeros de pirrolobenzodiazepina enlazados a través de la posición N10 a un agente de unión celular para el tratamiento de enfermedades proliferativas como el cáncer; y que el documento D2 enseña intermedios claves para la producción de PBD diméricos, con la inclusión de un grupo hidroxilo en la posición R y/o R’, un grupo carbamato como protector en la posición N10 y un hidroxilo en la posición C11, entre otros, de tal manera que el aporte técnico del documento D2 a la aproximación método problema-solución consiste en sugerir a la persona normalmente versada en la materia la unión de los dos anillos de PBD mediante diferentes cadenas alquílicas en la síntesis de PBD.

De hecho, en esta revisión se advierte que en el mismo problema técnico descrito en documento D2 -US7,557,099- se reconoce la capacidad de los dímeros de PBD para formar aductos en el surco menor e interferir con el ADN, por lo que se describen como agentes antitumorales, de manera similar a lo divulgado en la solicitud en estudio.

Así las cosas, para un técnico versado en la materia sería evidente derivar la solución propuesta a partir de las enseñanzas de los documentos citados y en particular teniendo en cuenta que el compuesto divulgado en D1 -US20110/256157- y las indicaciones provistas por D2 con respecto a la capacidad de los dímeros de PBD como agentes antitumorales y la oportunidad de sustitución de cadenas alquílicas en su síntesis. Este mismo análisis de derivación evidente aplica al analizar el documento de *Gregson Et. Al.*, citado en su escrito del recurso de reposición por la sociedad recurrente.

En cuanto a las pruebas allegadas para demostrar el efecto técnico inesperado, esta Oficina reitera que los datos de IC₅₀ presentados para la solicitud en estudio corresponden con aquellos esperados por una persona versada en la materia -al momento de sintetizar un conjugado de PBD-, pues si bien es cierto que el IC₅₀ del conjugado del dímero unido que presenta un radical propileno entre los dos monómeros de PBD (Trastuzumab-23), es mayor al del dímero unido por un grupo pentileno (Trastuzumab-40) de la invención, así:

ADC	DAR	IC ₅₀ (Mg/ml) en:		
		BT474	NCI-N87	SKBR3
trastuzumab-40	1.68	>1	0.019	0.019
trastuzumab-23	1.71	>1	0.030	0.022

Este comportamiento resulta similar al que se revelan para los compuestos presentados en el antecedente D1 y el documento de *Gregson Et. Al* (Solicitud: Anexo I: Results y *Gregson et al*; Tabla 1: IC₅₀ del compuesto 4a mayor que 4b), así:

Results

The EC₅₀ value of Herceptin-MAIA-comparative compound 1 of D1 in Her2-expressing cell line NCI-N87 is 0.0006377.

The EC₅₀ value of Herceptin-MAIA-compound 23 of the invention in Her2-expressing cell line NCI-N87 is 0.009554.

y

Table 1. In Vitro Growth Inhibition of K562, DNA Interstrand Cross-Linking, and Induced Thermal Stabilization of DNA by the PBD Dimers 3a, 3c, 4a,b, and the Monomer PBD Tomaymycin (2a)

compound	IC ₅₀ (μM) ^a	C ₅₀ (μM)		ΔT _m (°C) ^d after incubation for		
		naked DNA ^b	in cells ^c	0 h	4 h	18 h
3a (n = 3)	0.2 ^e	0 055 ^e		10.2	13 1	15 1
3c (n = 5)	0 5 ^e	0 070 ^e		3.3	5 9	9 4
4a (n = 3)	0 043 ^f	0 045 ^f	0 03	25 7	31 9	33 6
4b (n = 5)	< 0 001	0 004	0 009	24 9	25 5	25 8
2a (tomaymycin)	—	NA ^g	NA	1 0	2 4	2.6

Así las cosas, esta Oficina encuentra que contrario a lo argumentado y las pruebas técnicas allegadas, no resultan contradictorias con el estado de la técnica anterior (D1 y Gregson), ni demuestran la existencia de un efecto técnico inesperado sino que corroboran el efecto técnico citotóxico mayor de los compuestos que se caracterizan porque presentan un radical pentileno entre los dos monómeros de PBD respecto de aquellos que presentan un radical propileno, de manera similar al descrito para este compuestos en el documento de *Gregson Et. Al.*

Por otra parte, es oportuno señalar que para el caso en estudio, el conjugado reclamado corresponde a un profármaco, en donde el dímero de PBD se escinde del anticuerpo a través de la acción metabólica sobre el enlazador o linker. Por lo que los datos de IC₅₀ y específicamente las señaladas variaciones entre las IC₅₀ son atribuibles a las diferencias en las condiciones en las que se llevo a cabo su determinación y la sensibilidad en las técnicas empleadas.

Es decir, la revisión total de la evidencia demuestra que la materia reclamada no es inventiva teniendo en cuenta que el diseño del conjugado con dímeros de PBD y el citotóxico caracterizado porque el dímero esta unido por un grupo propileno, corresponde a una alternativa al dímero unido por pentileno, tal como se muestra en el documento D2 y, que además este no presenta ninguna ventaja técnica en su actividad citotóxica respecto a este último -incluso su capacidad citotóxica es menor-. Por lo demás, es necesario señalar que si existiese alguna desventaja asociada al conjugado caracterizado porque comprende un dímero de PBD unido por grupo pentileno descrito en documento D1, no existe evidencia en este trámite administrativo de la superación de esa desventaja.

Por último, esta Oficina advierte que el efecto citotóxico revelado correspondería con aquel logrado en los modelos animales por la administración del dímero de PBD, ya que no existe indicación o evidencia alguna que lo inesperado de la exigua disminución en la actividad citotóxica se relacione con la conjugación realizada de la PBD con el ligando L, que en esta prueba es la Herceptina. Es más, en el Anexo I no se relacionan datos de biodisponibilidad u otra evidencia experimental que correspondan con la acción del compuesto conjugado reivindicado en el modelo animal probado.

Ref. Expediente N° NC2018/0008340

En este escenario, habiendo validado las divulgaciones y pertinencia de los documentos D1 y D2 como estado de la técnica revelante para afectar el requisito de nivel inventivo de la solicitud y en relación con la reivindicación independiente 12, que reclama un compuesto de Fórmula III, esta Superintendencia reitera que la esta reivindicación tampoco corresponde con un aporte al estado de la técnica, tal y como se estableció en la resolución impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

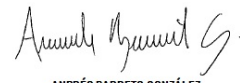
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 63972 del 13 de octubre de 2020, por medio de la cual se denegó una patente de invención para la creación titulada “CONJUGADOS DE PIRROBENZODIAZEPINA ENLAZADOS A ANTICUERPOS ASOCIADOS A TUMOR”, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Medimmune Limited., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse finalizado el procedimiento administrativo.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 6 de enero de 2022



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.01.06
17:00:32 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

