

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 6 de enero de 2021, con el N° NC2021/0000043, por ELI LILLY AND COMPANY, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “DEGRADADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/041334 del 11 de julio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 915 el 18 de enero de 2021 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0000043 el 12 de julio de 2021, solicitó el reconocimiento de los resultados del examen de patentabilidad efectuado por la Oficina de Propiedad Industrial de los Estados Unidos de América (USPTO) allegando la documentación correspondiente y dando cumplimiento a los requisitos señalados en el numeral 1.2.2.5.2.1 del título X de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15854, notificado el 11 de octubre de 2021, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0000043 el 11 de febrero de 2022, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 15 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones,*



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0000043 el 11 de febrero de 2022, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a compuestos derivados del 5-(4-(2-(3-(fluorometil)azetidin-1-il)etoxi)fenil)-5H-benzopirano[4,3-c]quinolin-2-ol, que difieren del estado de la técnica más cercano, US20170197915, en la inclusión de un anillo de piridina en el tetraciclo en lugar de un dihidrooxepin, así como en la adición de un grupo hidroxilo en el anillo de benceno del benzopirano. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencia el efecto de degradar selectivamente el receptor de estrógeno (ER) inhibiendo la transcripción mediada por este, para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, tales como el cáncer de mama. Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 15 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Análisis 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”*.



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

La sociedad opositora, además afirma que las reivindicaciones 14 a 22 hacen referencia al tratamiento del cáncer, el cual esta 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 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.

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El solicitante manifiesta que con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, se presenta un capítulo reivindicatorio modificado en el cual se eliminaron las reivindicaciones 14 a 22. Con lo anterior, considera que la observación del Opositor relacionada con la materia no patentable queda solucionada.

Adicionalmente, el solicitante indica que la composición reclamada en la nueva reivindicación 15 es clara y encuentra soporte, dado que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo, sin importar la amplitud de éste, que en el presente caso corresponde al compuesto de la reivindicación 1, así como a cualquier modalidad que comprenda dicho compuesto tal como su sal, composiciones u otras realizaciones de los mismos (incluyendo composiciones que tienen otros ingredientes), y que la definición específica de otros ingredientes no esenciales limitaría injustamente la materia reclamada, en tanto lo que hace inventiva a la composición es que comprende el compuesto reclamado en la reivindicación 1, y no los otros agentes terapéuticos que puedan combinarse con este.

El solicitante menciona que sobre la supuesta falta de evidencia del efecto sinérgico de las combinaciones, el capítulo descriptivo en los estudios combinados, demuestra las ventajas de las terapias combinatorias de los compuestos con otros agentes terapéuticos (Abemaciclib, Everolimus, Alpelisib y Compuesto A) en el tratamiento de cáncer de mama avanzado/metastásico ER positivo de líneas de células cancerosas *in vitro* (Tablas 14 y 15); y que también se presentan estudios de combinación *in vivo*, en los que el tratamiento con el Ejemplo 1B con Abemaciclib fue “menos que aditiva” pero significativamente mejor (64%)(Tablas 15 y 16), igualmente menciona que resultados similares son demostrados en las Tablas 19 a 24, evidenciándose el efecto sinérgico del compuesto reclamado con otros agentes, dados los valores estadísticamente superiores en comparación del



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

compuesto solo o de los otros compuestos solos, de modo que las combinaciones farmacéuticas son concisas y tienen soporte suficiente en el Capítulo Descriptivo.

Finalmente, el solicitante indica que el Opositor sostiene que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente US2017/0197915, sin embargo, refiere que este documento hace referencia a compuestos a base de quinolinilo, cuya formula es estructuralmente diferente al compuesto de la presente invención, puesto que el compuesto de D1 comprende un núcleo bicíclico, mientras que en la presente solicitud se reclama un compuesto de un núcleo tetracíclico. Afirma que los compuestos reclamados en la presente solicitud difieren de las divulgaciones de D1 en varias características estructurales esenciales y que la persona medianamente versada, no habría encontrado ninguna motivación particular y específica en D1 para desarrollar compuestos como los de la presente solicitud.

Respuesta de la Oficina

Referente a que las composiciones combinadas de la reivindicación 13 carecen del criterio de concisión y soporte en la descripción, esta Oficina aclara que el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio en el radicado bajo el N° NC2021/0000043 el 11 de febrero de 2022, en donde la nueva reivindicación 15 se restringió a reclamar composiciones que comprenden los compuestos de la reivindicación 1, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en abemaciclib, everolimus, alpelisib y 8-[5-(1-hidroxi-1- metiletil)piridin-3-il]-1-[(2S)-2-metoxipropil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]quinolin-2-ona. Dichas composiciones son concisas y se encuentran totalmente soportadas en los estudios combinados *in vitro* del Ejemplo 1B con abemaciclib, everolimus, alpelisib y 8-[5-(1-hidroxi-1- metiletil)piridin-3-il]-1-[(2S)-2-metoxipropil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5- c]quinolin-2-ona (Tabla. 15, pág. 52), así como en los estudios *in vivo* de los ejemplos 1B y 10, con abemaciclib, el compuesto A, alpelisib y everolimus (Tablas 16 a 24).

Ahora bien, se aclara que la apreciación de la sociedad opositora no es correcta, ya que la solicitud sí evidencia mediante ensayos *in vitro*, que la combinación del Ejemplo 1B con otros agentes diana como abemaciclib, everolimus, alpelisib y el compuesto A, en líneas celulares de cáncer de mama ER positivo es sinérgica, comoquiera que el índice de combinación (CI₅₀) en la mayoría de los casos inferior a 1 (Tabla. 15, pág. 52). Asimismo, la solitud también demuestra en los estudios *in vivo*, en particular en las combinaciones del Ejemplo 1B con el compuesto A, que la eficacia combinada es significativamente mejor que el Ejemplo 1B solo o el compuesto A solo (Tablas 17 y 18), de manera similar, las combinaciones del Ejemplo 10 con alpelisib y everolimus son aditivas y significativamente mejores (Tabla 21 a 24), lo cual demuestra un efecto superior y sorprendente respecto a los efectos anticancerosos de cada fármaco por separado.

Se aclara igualmente, que dado que los compuestos de la invención son novedosos e inventivos, cualquier combinación o composición farmacéutica derivada de los mismos, es nueva e inventiva, y no es necesario que el solicitante este obligado a utilizar ejemplos



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

de cómo diseñar o preparar composiciones o combinaciones concretas que contengan los compuestos o sus combinaciones, puesto que el objeto de la invención está enfocado en los compuestos novedosos e inventivos de la reivindicación 1.

Por otra parte, se aclara que el solicitante retiró las reivindicaciones que hacían referencia a métodos de tratamiento de una enfermedad en el capítulo reivindicatorio del radicado bajo el N° NC2021/0000043 el 11 de febrero de 2022.

Finalmente, tras revisar las enseñanzas del documento US2017/0197915, esta Oficina considera que este no anticipa los compuestos de la presente solicitud, comoquiera que los compuestos más cercanos a los compuestos de la invención, se encuentran representados por la fórmula (X) del documento US2017/0197915, los cuales se diferencian en la inclusión de un anillo de piridina en el tetraciclo en lugar de un dihidrooxepin, así como en la adición de un grupo hidroxilo en el anillo de benceno del benzopirano, dichas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica, y como consecuencia de ello, el documento US2017/0197915 no sugiere la obtención de los compuestos de la solicitud, por lo cual, los compuestos de la presente solicitud son novedosos e inventivos.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0000043 el 11 de febrero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto concedido, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “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”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO 2: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“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”

Clasificación IPC: C07D 491/052, A61K 31/436, A61P 35/00.



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

Reivindicaciones: 1 a 15 incluidas en el radicado bajo el No NC2021/0000043 el 11 de febrero de 2022, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: ELI LILLY AND COMPANY.

Domicilio: LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS INDIANA 46285, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Inventores: Jolie Anne BASTIAN, Jeffrey Daniel COHEN, Almudena RUBIO y Daniel Jon SALL.

Prioridad N°: 12/07/2018, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/697,100.

Solicitud internacional N°: PCT/US2019/041334

Fecha: 11 de julio de 2019.

Vigente desde: 11 de julio de 2019

Hasta: 11 de julio de 2039.

ARTÍCULO 3: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO 4: Notificar el contenido de la presente resolución a ELI LILLY AND COMPANY, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A., advirtiendo que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 22 de marzo de 2022



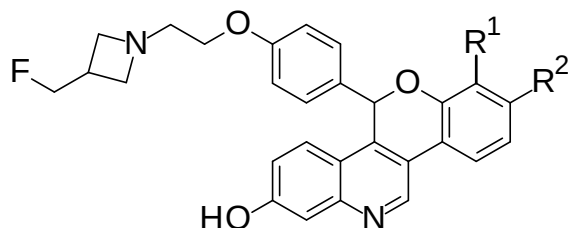
ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRÉS
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2022.03.22
17:00:58 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

ANEXO 1

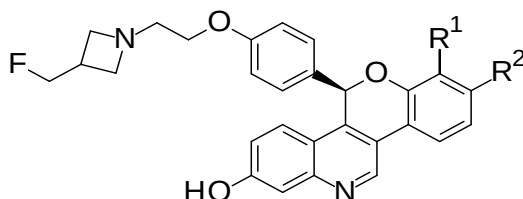
REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un compuesto de la fórmula:



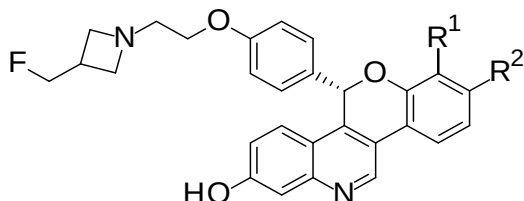
en donde ya sea R¹ o R² se selecciona independientemente de Cl, F, -CF₃, o -CH₃,
y el otro es hidrógeno,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido bencensulfónico.

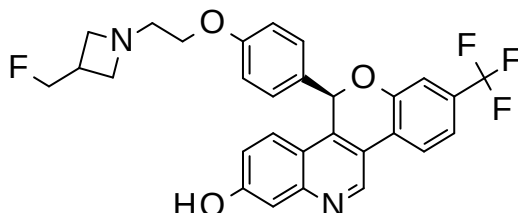
5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido 4-metilbencensulfónico.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en donde el compuesto es



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043

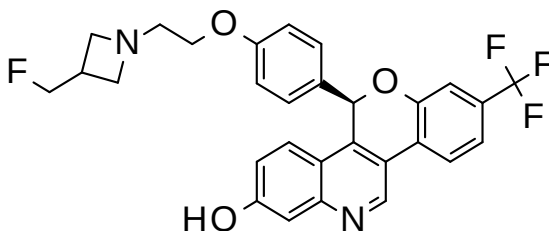


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

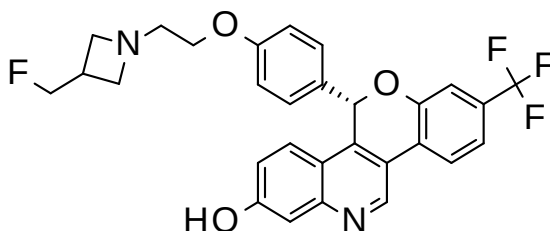
7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido bencensulfónico.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido 4-metilbencensulfónico.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde el compuesto es



10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido bencensulfónico.

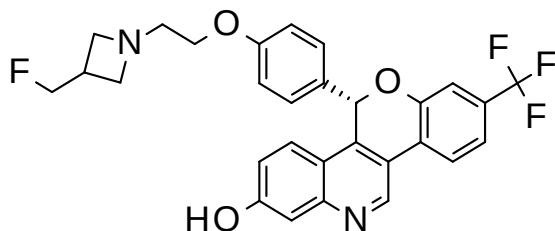
12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido 4-metilbencensulfónico.

13. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde el compuesto es



Resolución N° 13906

Ref. Expediente N° NC2021/0000043



14. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 en combinación con un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 14, que comprende uno o más de otros agentes terapéuticos, donde uno o más de los otros agentes terapéuticos comprenden un agente contra el cáncer que se selecciona del grupo que consiste en abemaciclib, everolimus, alpelisib y 8-[5-(1-hidroxi-1- metiletil)piridin-3-il]-1-[(2S)-2-metoxipropil]-3-metil-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5- c]quinolin-2-ona.

