

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

Señor(a)
INC. REGENERON PHARMACEUTICALS

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“ESTEROIDES Y CONJUGADOS DE PROTEÍNAS DE LOS MISMOS”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/060434

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de noviembre de 2017.

PRIORIDADES: US 62/419,365 del 08 de noviembre de 2016.

US 62/508,317 del 18 de mayo 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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 14 de enero de 2022, bajo el número NC2019/0005966, 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 38 del radicado N° NC2019/0005966 del 14 de enero de 2022.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevos glucocorticoides como de nuevas terapias que minimicen los efectos secundarios que surgen de la administración de glucocorticoides, particularmente aquellos que surgen de la activación de receptores de glucocorticoides en células no objetivo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona conjugados anticuerpo-fármaco que comprenden cargas útiles de glucocorticoides.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

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

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0005966 el 7 de junio de 2019, tituló la invención como: “ESTEROIDES Y CONJUGADOS DE PROTEÍNAS DE LOS



Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

MISMOS". A pesar de que este título se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, se sugiere modificarlo teniendo en cuenta el grupo inventivo seleccionado, por lo cual se sugiere el título siguiente: "CONJUGADO ANTICUERPO-FÁRMACO QUE CONTIENE UN COMPUESTO DERIVADO DE 8-(2-AMINOACETIL)-5,7-DIOXAPENTACICLO[10.8.0.002,9.04,8.013,18]ICOSA-14,17-DIEN-16-ONA".

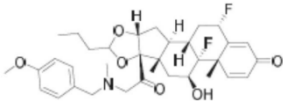
3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque reclama un compuesto conjugado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto de fórmula (A), enlazado covalentemente a un enlazador. Sin embargo, no se describe la estructura del conjugado, la unión entre el enlazador y el anticuerpo. Adicionalmente, el compuesto de fórmula (A) se caracteriza mediante una serie de definiciones generales de R^1 a R^5 , R^a , R^b , R^A y R^B , como alquilo, arilalquilo, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo, entre otras definiciones. No obstante, la descripción anterior involucra un sin número de estructuras las cuales no han sido exploradas por el solicitante, que resultan especulativas frente a su capacidad de entrega específica hacia un blanco de glucocorticoides en una célula. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender las características técnicas esenciales funcionales y estructurales completas del compuesto de fórmula (A), con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Por lo tanto, se sugiere definir el compuesto de fórmula en términos de una razonable generalización.
- Las reivindicaciones 1 y 9 no son concisas, porque reclaman en más de una reivindicación un compuesto conjugado de fórmula (A) los cuales comprenden el mismo alcance o alcances que se superponen. Se sugiere restringir la definición de la fórmula (A), a los compuestos desarrollados en la solicitud.
- La reivindicación 21 no es concisa, porque reclama la misma información contenida en la reivindicación 20. Se recomienda unificarlas.
- La reivindicación 24 no es clara, porque presenta errores de dependencia, debido a que contemplan estructuras que contienen BA y L, las cuales no son mencionadas en la reivindicación independiente. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 25 no es clara, porque define n como un número entero de 1 a 30. Sin embargo, las estructuras incluidas en la reivindicación no contienen n. Se recomienda hacer las aclaraciones pertinentes.
- La reivindicación 27 no es clara, porque indica ser dependiente de la reivindicación 28, la cual no es una reivindicación antecesora. Se sugiere corregir la dependencia.
- Las reivindicaciones 27, 28 y 35 no son concisas, porque definen el mismo compuesto o una sal, solvato, o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este. Se recomienda unificar estas reivindicaciones.
- La reivindicación 30 no es clara, porque contiene el error tipográfico "29que". Se recomienda corregirlo.
- La reivindicación 31 no es clara, porque caracteriza el anticuerpo BA como una dependiente de la reivindicación 29, la cual no define esta sigla en la estructura. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

- La reivindicación 37 no es clara, porque caracteriza un compuesto conjugado como dependiente de la reivindicación 17, la cual no define el compuesto



. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

- Las reivindicaciones 8, 10, 12, 17, 23 a 29, 32 y 35-38 no son claras, porque describen compuestos que en su estructura contienen Flúor en la posición descrita como R⁵ de la fórmula A. Sin embargo, los compuestos descritos en las reivindicaciones 1, 2, 9 y 22, de las cuales dependen, no contienen este heteroátomo. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

3.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

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). En este sentido el capítulo descriptivo (Radicado N° NC2018/0011087 del 16 de octubre de 2018) no presenta evidencia de que “cualquier” compuesto conjugado que comprenda un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de fórmula (A) en donde R¹ y R² son, independientemente, -H, alquilo, alquil-C(O)-O-, -OH o halo; o R¹ y R² juntos



forman en donde R⁴ es alquilo; R³ es -NR^aR^b; R⁵ es, independientemente en cada caso, -OH, halo, alquilo o arilalquilo; y cada R⁵ está situado sobre cualquier átomo del anillo; R^a y R^b son, independientemente en cada caso, -H, alquilo o un arilo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de

entre ---OR^A y $\text{---NR}^A\text{R}^{B1}$ y R^A y R^B independientemente se seleccionan de entre alquilo e hidrógeno; o R^a y R^b se ciclizan para formar heterocicloalquilo con tres a seis átomos de anillo, incluido un heteroátomo, que es el N al cual están enlazados; n es un entero de 0-19; en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este está enlazado covalentemente a R³ a través de un enlazador, minimicen los efectos secundarios que surgen de la administración de glucocorticoides. Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que en el capítulo descriptivo se evidencia la síntesis y caracterización de los compuesto 4b y el conjugado LP112, los resultados de la escisión de catepsina B, la activación de glucocorticoides, inhibición de la liberación de citocina inducida po LPS en ratones, en DCs de bazo y en monocitos humanos (Pág. 177, tabla. 2, pág. 289, párrs. [977-979], pág. 296, tabla. 17, pág. 301, párr. [1024], pág. 303, tablas. 20 y 21, pág. 306, tabla. 22, págs. 307-308, tabla. 23).

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de noviembre de 2016 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
D3	WO2015/153401	“Phosphate based linkers for intracellular delivery of drug conjugates”	08 de octubre de 2015
D4	US2011/0182828	“C20-C1 substituted glucocorticoid receptor agonists”	28 de julio de 2011

Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

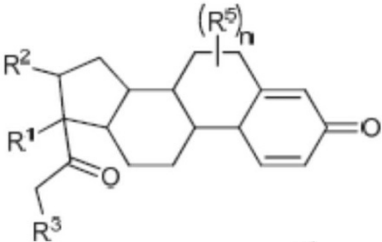
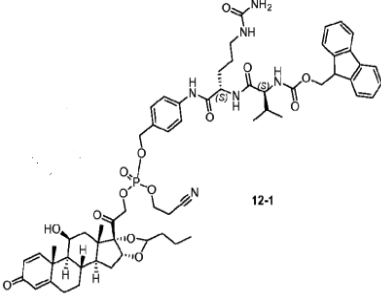
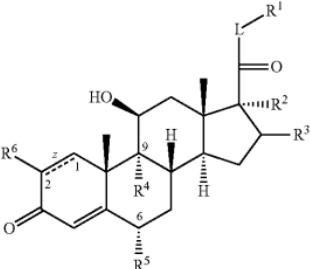
El documento D3¹ divulga enlazadores basados en fosfatos, los cuales son estables para la liberación de un fármaco conjugado. Además, indica la síntesis del compuesto 12-1 (Pág. 3, Ins. 8-14, pág. 71, ej. 12).

El documento D4² divulga glucocorticoides que contienen el grupo amino o el grupo hidroxilo, e indica que ambos tipos son análogos (Pág. 56, párr. [1038]).

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

La reivindicación 1 consiste en: “Un compuesto conjugado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto de Fórmula (A) (...)” (Radicado N° NC2019/0005966 del 14 de enero de 2022).

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

Características esenciales	D3	D4
Un compuesto conjugado que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este conjugado a un compuesto de Fórmula (A)	Un compuesto conjugado que comprende un ligando dirigido hacia una célula específica, el cual se encuentra conjugado a un fármaco (Págs. 105, reiv. 13)	Un compuesto de fórmula (I) (Pág. 247, reiv. 1)
 R¹ y R² juntos forman en donde R⁴ es alquilo; R³ es -NR^aR^b; R^a y R^b son, independientemente en cada caso, -H, alquilo o un anillo sustituido o no sustituido, en donde el sustituyente se selecciona de entre y y R^A y R^B independientemente se seleccionan de entre alquilo e hidrógeno R⁵ es -OH, n es un número entero entre 0-19	 Compuesto de fórmula enlazado a un enlazador (Págs. 106, reiv. 13, pág. 71, ej. 12)	 R⁶ es hidrógeno R⁵ es hidrógeno R⁴ es hidrógeno  R² y R³ en donde X y Y son tomados juntos en un átomo de carbono seleccionado de un alquilo L-R es -CH²-N(R¹¹)-C(O)O- en donde R¹¹ es seleccionado de hidrógeno. (Págs. 247-248, reiv. 1)
el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este está enlazado covalentemente a R ³ a través de un enlazador.	En donde el ligando es un anticuerpo o anticuerpo monoclonal (Pág. 107, reiv. 19)	No menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un compuesto conjugado que comprende un ligando dirigido hacia una célula específica, el cual se encuentra conjugado a un fármaco (Págs. 105, reiv. 13), los cuales contienen enlazadores basados en fosfatos porque presentan estabilidad para su liberación en sangre (Pág. 3, Ins. 7-14 y 26-35) este documento también divulga la síntesis del compuesto 12-1 (Pág. 71, ej. 12) la solubilidad

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015153401A1/en>

²<https://patents.google.com/patent/US20110182828>

Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

en solución acuosa (Pág. 90, ej. 22), el estudio *in vitro* de estabilidad en sangre y en lisados lisosomales (Págs. 91 y 92, ej. 23, tablas. 1-4).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto conjugado divulgado en el documento D3 consiste en la naturaleza química de R³, en la solicitud corresponde a NR^aR^b donde R^a y R^b son H.

No se le atribuye un efecto técnico asociado al incluir el enlazador R³ NR^aR^b donde R^a y R^b son H, porque la descripción de R¹ a R⁵ involucra un sin número de posibilidades no exploradas por el solicitante en la descripción, que resultan especulativas frente a la capacidad de dichos compuestos conjugados para minimizar los efectos secundarios que surgen de la administración de glucocorticoides. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conjugado conocido en el documento D3 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir el enlazador R³ NR^aR^b donde R^a y R^b son H para obtener el compuesto conjugado, ya está divulgado en el documento D4 que se refiere a glucocorticoides que contienen el grupo amino, en donde L-R es -CH²-N(R¹¹)-C(O)O- en donde R¹¹ es seleccionado de hidrógeno (Pág. 56, párr. [1038], págs. 247-248, reiv. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el enlazador R³ NR^aR^b donde R^a y R^b son H del documento D4 en el compuesto conjugado del documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo compuesto conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. 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
D3	WO2015/153401	1 a 38	Nivel Inventivo
D4	US2011/0182828	1 a 38	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las modificaciones a las reivindicaciones

El solicitante argumenta que “De conformidad con precisas instrucciones de mi representada, se ha elegido continuar en esta solicitud con el grupo inventivo 13 indicado por el Examinador (...)”

Se aclara que, si bien el solicitante realizó las modificaciones sugeridas en el capítulo reivindicatorio y seleccionó un grupo inventivo de los sugeridos en la Unidad de invención del primer requerimiento. Se indica que, esta Oficina aún evidencia objeciones de claridad y concisión, porque la descripción de la fórmula (A) involucra un sinnúmero de posibilidades no evaluadas por el solicitante, además las estructuras descritas en las

Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

reivindicaciones dependientes contiene un átomo de flúor en su estructura, el cual no fue contemplado en la reivindicación independiente. Por último, se evidencia una gran cantidad de estructuras en las reivindicaciones dependientes, a pesar de que los ejemplos describen como representación del grupo seleccionado, la síntesis y caracterización de los compuesto 4b y el conjugado LP112, los resultados de la escisión de catepsina B, la activación de glucocorticoides, inhibición de la liberación de citocina inducida por LPS en ratones, en DCs de bazo y en monocitos humanos (Pág. 177, tabla. 2, pág. 289, párrs. [977-979], pág. 296, tabla. 17, pág. 301, párr. [1024], pág. 303, tablas. 20 y 21, pág. 306, tabla. 22, págs. 307-308, tabla. 23). Por lo anterior, se sugiere estructurar el capítulo reivindicatorio a una razonable generalización.

Argumentos respecto al examen de patentabilidad

El solicitante afirma que *“El Examinador ha hecho referencia a que las solicitudes D1 y D2 presuntamente anticipan las presentes reivindicaciones. Cada una de estas referencias se discute a continuación (...)”*

“La solicitud D1 reduce esta lista extremadamente larga de grupos L y R1 como se definen en la Fórmula I mediante la presentación de las fórmulas II-VII. Sin embargo, ninguno de estos grupos L y R1 se corresponde con las reivindicaciones pendientes en (...)”

“(...) La solicitud D2 describe más de cien compuestos, pero no proporciona motivación a la persona medianamente versada para que seleccione ciertos compuestos o sustituyentes. Por consiguiente, los compuestos de las presentes reivindicaciones son distintos e inventivos con respecto a la solicitud D2.

En consecuencia, de las modificaciones introducidas en el capítulo reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos se puede concluir que la materia reclamada en esta solicitud cumple con las condiciones de novedad y nivel inventivo exigidos por la (...)”

Se aclara que, los documentos D1 y D2 utilizados en el primer requerimiento se utilizaron para afectar la patentabilidad del grupo 1. Sin embargo, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, en el cual se restringe la materia al grupo inventivo 13, fue determinante para que esta Oficina realizara una nueva búsqueda del estado de la técnica y se encontraran los documentos D3 y D4. Estos documentos fueron utilizados para realizar el análisis de nivel inventivo del último capítulo presentado, porque en conjunto divulgan las estructuras reclamadas en los compuestos conjugados.

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° **9813** de **24 de junio de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

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° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2019/0005966		Examen de patentabilidad						
		1°		2°	X	3°		Revoca
Solicitud Internacional No. PCT/US2017/060434		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 07/11/2017						
Fecha de determinación estado de la técnica 08/11/2016				Prioridad X		Presentación		
Solicitante INC. REGENERON PHARMACEUTICALS								
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 38
Palabras clave utilizadas	Stereoids, conjugates, anti-CD25, glucocorticoid receptor, cyclodextrin Esteroides, conjugados, anti-CD25, receptor de glucocorticoides, ciclodextrina.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07J 41/00, C07J 71/00, A61K 31/566, A61K 47/00

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⁾
SIPI	NC2020/0009644	03/08/2020	-	-	A
Patbase	US2018/333504	22/11/2018	-	-	P
	US2019/367631	05/12/2019	-	-	P
	US2019/367631	05/12/2019	-	-	P
	US2007/128627	07/06/2007	-	-	A
	US2014/045842	13/02/2014	-	-	A
	WO2010/147947	23/12/2010	-	-	A
	WO2002/088167	07/11/2002	-	-	A
STNext	US5834213	10/11/1998	-	-	A
	WO2010/147947	23/12/2010	-	-	A
	WO2009/085880	09/07/2009	-	-	A
Espacenet	WO2009/085880	09/07/2009	-	-	A
	WO2015/153401	08/10/2015	-	-	A
	WO2009/085879	09/07/2009	-	-	A
Googlepatent	US2010/120733	13/05/2010	-	-	A
	WO1998/013057	02/04/1998	-	-	A
	US7763596	27/07/2010	-	-	A
USPTO	WO2015/153401	08/10/2015	1 a 38	(Págs. 105, reiv. 13), (Pág. 3, lns. 7-14 y 26-35) (Pág. 71, ej. 12) (Pág. 90, ej. 22), (Págs. 91 y 92, ej. 23, tablas. 1-4)	Y
	US2011/0182828	28/07/2011	1 a 38	(Pág. 56, párr. [1038], págs. 247-248, reiv. 1)	Y

⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)

⁽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.

“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



Oficio N° 9813 de 24 de junio de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0005966

“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	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: (14/06/2022)	