

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14885 de 19 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012386

Señores

**THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, GLG PHARMA, LLC,
MRIGLOBAL**

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “FORMULACIÓN DE INHIBIDOR DE STAT3”

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/026228

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 5 de abril de 2018.

PRIORIDAD: 5/04/2017, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/481,960

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 4 de agosto de 2022 bajo el número NC2022/0011093, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de compuestos inhibidores de transductor de señal y activadores de la transcripción 3 (STAT3), para ser utilizados en el tratamiento de cáncer.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea formulaciones que comprenden ácido benzoico 2-hidroxi-4-[[2-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]acetil]amino] y que induce apoptosis en células tumorales que expresan STAT3 activado, especialmente útiles en cáncer de mama.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 04 de agosto de 2022.

4. Excepción de Patentabilidad

Conforme a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”

Oficio N° 14885 de 19 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012386

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 10 a 15 no es patentable, toda vez que se refieren a métodos de tratamiento del cáncer.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 05 de abril de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2007136858	“Small molecule inhibitors of stat3 with anti-tumor activity””	29 de noviembre de 2007
D3	Pedreira et al, Revista Médica del Uruguay	“Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas”	Agosto de 2003

D1¹ divulga un compuestos inhibidores de la señalización de STAT3, composiciones que los contienen y métodos para usarlos, usados como agentes para el tratamiento del cáncer, tal como el cáncer de mama. Los compuestos de la invención incluyen, entre otros, NSC 74859 (S3I-201), NSC 42067, NSC 59263, NSC 75912, NSC 11421, NSC91529, NSC 263435, sus sales y análogos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos se pueden usar también para el tratamiento de la cirrosis hepática, enfermedades autoinmunes, entre otras (Resumen).

D3² divulga el empleo de sales de trometamol con propiedades farmacocinéticas mejoradas (Págs. 108 a 114).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

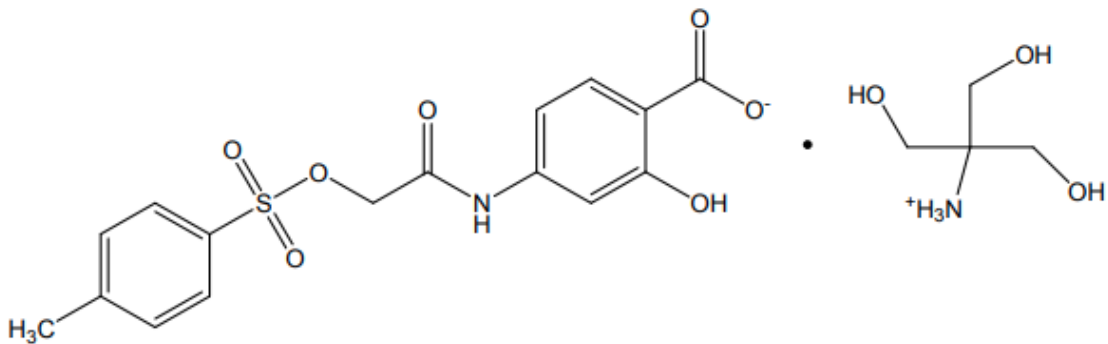
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2022/0011093 del 04 de agosto de 2022) refiere a: “Un compuesto de la fórmula”.

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/e9/db/98/5544e17dcc53d9/WO2007136858A2.pdf>
² http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902003000200004

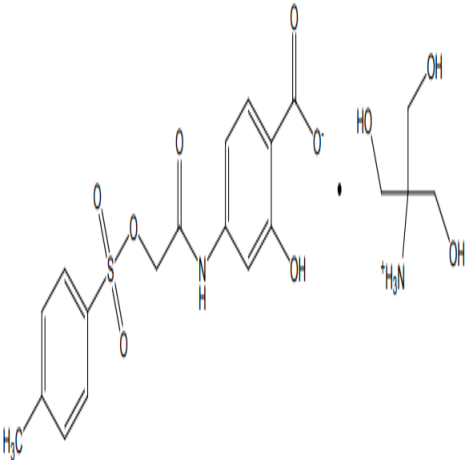
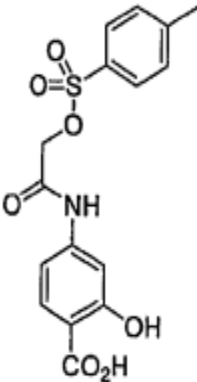


Oficio N° 14885 de 19 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012386



A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
	 NSC-74859 Composiciones farmacéuticas (Págs. 16 a 18, 23 a 25)	Sal trometamina de fosfomicina con biodisponibilidad y propiedades farmacocinéticas mejoradas (Pág. 109).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga el compuesto NSC-74859 (Pág. 116, Fig. 7).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en que corresponde específicamente a la sal trometamina del compuesto.

El efecto que se logra al incluir específicamente la sal trometamina es aumentar la solubilidad y las propiedades farmacocinéticas del compuesto.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el compuesto divulgado en D1 para aumentar sus propiedades farmacocinéticas?

Sin embargo, el incluir la sal trometamina para mejorar las propiedades farmacocinéticas ya se conoce de D2 en el cual se divulga el compuesto fosfomicina trometamol

Oficio N° 14885 de 19 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012386

(trometamina) indicando que la sal de trometamina es soluble en agua y presenta mayor absorción y biodisponibilidad con respecto a la fosfomicina base (Págs. 108 y 109). Adicionalmente es ampliamente conocido en el estado de la técnica, el empleo del compuesto ketorolac trometamina y también el hecho que esta sal trometamina presenta una alta biodisponibilidad.³

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia que conoce de acuerdo a D1 el compuesto NSC-74859 estaría motivada en la búsqueda rutinaria de sales del compuesto a preparar la sal de trometamina divulgada en D2 esperando obtener un compuesto con propiedades farmacocinéticas mejoradas, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 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 carece de nivel inventivo.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante manifiesta que *“el documento D1 se limita a revelar sales farmacéuticamente aceptables de una gran cantidad de ácidos orgánicos, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, alfa-cetoglutarato y alfa-glicerofosfato, así como las sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Sin embargo, no hay ninguna pista o sugerencia en D1 para hacer el compuesto actualmente reclamado en el que la trometamina es la base utilizada para formar la sal. En efecto, la trometamina es claramente diferente de cualquiera de las sales reveladas en D1 de varias maneras, por ejemplo, la estructura o el tipo. Además, D1 sólo revela que el compuesto NSC-74859 es adecuado para “tratar” un trastorno proliferativo (véase la reivindicación 1) o para suprimir el crecimiento de células malignas (véase la reivindicación 14). Así mismo, se resalta el hecho que el documento D1 no proporciona una pista o sugerencia para el uso del compuesto reclamado en la prevención del cáncer”*.

Esta oficina responde que en el documento D1 ya se conoce el compuesto NSC-74859 como inhibidor de STAT3, inductor de apoptosis, inhibidor de crecimiento de células malignas útil en tratamiento de cáncer por lo cual la persona versada en la materia encontraría en este documento suficiente motivación para esperar que este compuesto y sus derivados sean útiles en la prevención y/o el tratamiento del cáncer. Aunque el documento D1 no divulga específicamente la formación de la sal utilizando trometamina como base, si existen documentos en el estado de la técnica que divulgan las propiedades farmacocinéticas mejoradas de las sales de trometamina, por lo tanto la persona versada en la materia que conoce del documento D1 el compuesto NSC-74859 y conoce las propiedades de las sales de trometamina, encontraría en el estado de la técnica la motivación para preparar una sal de trometamina del compuesto NSC-74859.

El solicitante agrega que: *“A pesar de que D2 revela la trometamina para formar una sal de una droga, la droga que se convierte en la sal de trometamina es claramente diferente del compuesto recitado en la reivindicación 1. No hay motivación para que el artesano experto combine D1 y D2 para llegar a la invención actualmente reclamada, cuyo compuesto es útil tanto para tratar como para prevenir el cáncer”*.

3 Sandhya et al. “FORMULATION AND EVALUATION OF BUCCAL FILMS OF KETOROLAC TROMETHAMINA” *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences* vol. 4 (3) pp. 1184 -1192. Recuperado desde : <http://jgtps.com/admin/uploads/adBMmQ.pdf>



Oficio N° **14885** de **19 de septiembre de 2022**

Ref. Expediente N° NC2019/0012386

Esta oficina responde que en el presente examen de patentabilidad no se utilizó el documento D2, sin embargo se encuentran otros documentos en el estado de la técnica que divulgan las sales de trometamina presentando propiedades farmacocinéticas mejoradas con respecto al compuesto base.

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.

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° 14885 de 19 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012386

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0012386		1°		2°	x	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2018/026228		5 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
5 de abril de 2017				x					
Solicitante									
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, GLG PHARMA, LLC, MRIGLOBAL									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	10 - 15	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 - 9
Palabras clave utilizadas	2-hydroxy-4-[[2-[[[(4-methylphenyl)sulfonyl]oxy]acetyl]amino] benzoic acid, 2-hydroxy-4-(2-(tosyloxy)acetamido)benzoic acid, NSC-74859, S3I-201, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-l ,3-propanediol, tromethamine, trometamol, TRIS, TRIZMA, Cancer, Stability, Solubility. BUSQUEDA ESTRUCTURAL.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/197, 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(?)
ISA/EPO/JPO	US7960434	12/03/2009	-	-	A
ISA/EPO/USPTO	WO2010065444	10/06/2010	-	-	A
ISA/EPO	Ball, D. P et al, Oncotarget ¹	12/04/2016	-	-	A
CNIPA	Siddiquee et al, PNAS ²	01/05/2007	-	-	A
PATBASE	WO2016089062	09/06/2016	-	-	A
	US2013129675	23/05/2013	-	-	A
	US2011223661	15/09/2011	-	-	A
GOOGLEPATENTS	WO2007136858	29/11/2007	1 a 9	Pág. 116. Fig. 7	Y
	US9562002	17/12/2015	-	-	A
	US20060247318	02/11/2016	-	-	A
	WO2016186853	24/11/2016	-	-	A
	CN102219755	19/10/2011	-	-	A
	US20110312984	22/12/2011	-	-	A

Oficio N° 14885 de 19 de septiembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0012386

SCHOLAR GOOGLE	<i>Pedreira et al, Revista Médica del Uruguay</i> ³	02/08/2003	1 a 9	Págs. 108 y 109	Y
	<i>Sandhya et al, Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences</i> ⁴	Julio – Septiembre 2013	-	-	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.		1. Ball D.P et al. 12 de abril de 2016. “Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) inhibitor, S3I-201, acts as a potent and non-selective alkylating agent” <i>Oncotarget</i> 7 (15) Págs. 20669 – 20679.			
		2. Siddiquee et al. 01 de mayo de 2007. “Selective chemical probe inhibitor of Stat3, identified through structure-based virtual screening, induces antitumor activity” <i>PNAS</i> 194 (18). Págs. 7391 – 7396.			
		3. Pedreira et al. Agosto de 2003. “Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas” <i>Revista médica del Uruguay</i> 19 (2). Págs. 107 – 116.			
		4. Sandhya et al. Julio – Septiembre 2013. “FORMULATION AND EVALUATION OF BUCCAL FILMS OF KETOROLAC TROMETHAMINE” <i>Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences</i> 4 (3). Págs. 1184 – 1192.			
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“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.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“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.			“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.		
“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.					
Fecha del reporte de búsqueda: (14/09/2022)					