

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

Señores
REVOLUTION MEDICINES, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES DE INHIBIDORES DE SHP2, MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER Y METODOS PARA IDENTIFICAR A UN SUJETO CON MUTACIONES DE SHP2”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/026543

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de abril de 2019.

PRIORIDAD: US 62/655,648 10 de abril de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociados con células que contienen una SHP2 mutante, y de métodos para identificar a un sujeto como susceptible o resistente a un inhibidor de SHP2, así como pruebas de diagnóstico para los mismos.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una prueba de diagnóstico para determinar la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico.

2. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2020/0012588 el 09 de octubre de 2020.

3. 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.”

Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 1 a 30 no es patentable, toda vez que, reclaman: (i) un método de tratamiento de un sujeto que tiene una enfermedad o trastorno asociado con células que contienen una SHP2 mutante, (i) un método para la identificación de un sujeto con mutaciones de SHP2 y un método

Oficio N° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

para la identificación de un sujeto como resistente a un inhibidor de SHP2 alostérico, lo que se relaciona con métodos terapéuticos o de diagnóstico aplicados a seres humanos.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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 título de la solicitud no refleja de manera clara y específica el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, además comprende materia no patentable por esta Oficina, por lo cual se sugiere el siguiente título: "UN COMPUESTO INHIBIDOR ALOSTÉRICO DE MUTANTES DE SPH2".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 31 a 36 no tienen sustento en la descripción porque pretenden reclamar una prueba de diagnóstico porque comprende *"una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico"*. Sin embargo, no se evidencian realizaciones en el capítulo descriptivo, en donde el objeto sea el desarrollo de una "prueba diagnóstica" como producto y que además dicho producto comprenda una sonda de ácido nucleico específica definida por su estructura, es decir por su SEQ ID NO. Se sugiere replantear la reivindicación, considerando lo desarrollado y sustentado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 32 a 36 no son claras dado que relacionan un grupo de mutaciones específicas sin referirse a una secuencia de aminoácidos de referencia. Se sugiere replantear la reivindicación e incluir la SEQ ID NO: 1 mencionada en la Pág. 104, línea [15]).

La reivindicación 32 no es clara y no tiene sustento en la descripción porque menciona *"una combinación de las mismas"* para referirse a las diversas mutaciones detectadas en la proteína SHP2. Sin embargo, no se evidencia que se haya explorado como producto de la invención una prueba de diagnóstico que además comprenda la detección de las diversas mutaciones exploradas. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Oficio N° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Toda vez que, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 y 2 del Radicado N° NC2020/0012588 del 09 de octubre de 2020), no presenta un desarrollo concreto ni explícito de una prueba de diagnóstico que comprenda *“una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico”* como producto objeto de la solicitud.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 10 de abril de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Íte m	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2003029422	“Noonan Syndrome gene”	11 de diciembre de 2003
D2	Xie J. <i>et al. Journal of Medicinal Chemistry.</i>	“Allosteric Inhibitors of SHP2 with Therapeutic Potential for Cancer Treatment”	20 de noviembre de 2017

D1¹ divulga aplicaciones diagnósticas y terapéuticas del síndrome de Noonan que se basan en ciertas mutaciones en el gen de la proteína tirosina fosfatasa PTPN11 y su producto de expresión, PTPN11. Asimismo, se divulgan secuencias de nucleótidos aminoácidos, sondas y cebadores relacionados con variantes PTPN11 (Resumen).

D2² divulga compuestos inhibidores alostéricos de SHP2, los cuales inhiben la proliferación de células tumorales y activan las respuestas inmunitarias de las células T hacia las células cancerosas. Además, afirma que la inhibición alostérica de SHP2 podría ser un enfoque factible para terapias contra el cáncer (Resumen).

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 31 (NC2020/0012588 del 09 de octubre de 2020) se refiere a: *“Una prueba de diagnóstico para determinar la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico”*. A continuación,

¹<https://www.lens.org/lens/patent/193-612-855-773-882/frontpage?l=en>

²Xie J. et al. (2017). Allosteric Inhibitors of SHP2 with Therapeutic Potential for Cancer Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*. 60 (24). 10205-10219. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155585/>



Oficio N° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

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

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una prueba de diagnóstico para determinar la sensibilidad al inhibidor alostérico de SHP2, que comprende	Una prueba para detección de variaciones genéticas en <i>PTPN11</i> que comprende (Pág. 45, Línea [11-16])	No menciona
una sonda de ácido nucleico específica para una mutación de SHP2 sensible al inhibidor alostérico	una sonda de ácido nucleico específica para mutaciones en gen <i>PTPN11</i> (Pág. 45, Línea [11-16])	Se refiere a un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 (Resumen, Fig. 2, Pág. 10207, Col. Izq. Párr. [1])

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 31, ya que divulga una prueba para detección de variaciones genéticas en *PTPN11* que comprende una sonda de ácido nucleico específica para mutaciones en el gen *PTPN11* (Pág. 45, Línea [11-16]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 31 y la prueba para detección divulgada en D1, consiste en que la solicitud menciona que la mutación en SHP2 es sensible al inhibidor alostérico.

No hay efecto técnico asociado a incluir que, la mutación es sensible al inhibidor alostérico, dado que el documento D1 ya logra la detección de mutaciones en el gen *PTPN11*, el cual codifica la proteína SHP2. Además, no hay pruebas técnicas relacionadas al desarrollo de una prueba de diagnóstico como producto de la invención y que, además comprenda una sonda de ácido nucleico particular. Por lo anterior, no es posible relacionar efecto a la amplitud de materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la prueba para detección conocida en D1 con el fin de obtener una prueba alternativa?

Sin embargo, el documento D2 ya se refiere a compuestos que son inhibidores alostéricos de SHP2, concretamente los compuestos 9 a 12 y 23 enseñan potencial como inhibidores alostéricos de SPH2, prometedores en el tratamiento de patologías asociadas a la expresión de SPH2 mutante, como es el caso del síndrome de Noonan y leucemia (Pág. 10207, Col. Izq. Párr. [2]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un compuesto inhibidor alostérico de SHP2 del documento D2 en la prueba de diagnóstico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 31. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 ya menciona la detección de las siguientes mutaciones en el gen *PTPN11*: (i) D61G (Ej. 2, Pág. 59, línea [4], Reiv. 50) y (ii) T73I, F285S (Ej. 4, Pág. 66, Tabla 5, Reivs. 7 y 16). Dichas sustituciones generan la sobreexpresión de proteína SHP2 mutante y se relacionan con el síndrome de Noolan (Pág. 2, Línea [25-33]).

Las reivindicaciones dependientes 32 a 36 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión



Oficio N° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2003029422	31 a 36	Nivel inventivo
D2	Xie J. et al.	31 a 36	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0012588		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/026543		9 de abril de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
10/04/2018				X					
Solicitante									
REVOLUTION MEDICINES, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	1 a 30	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				31 a 36					
Palabras clave utilizadas				Detection, Mutation, PTPN11, SHP2, F275S, L262R, S189A, D61G, E69K, T73I, Q506P, E76K, P491S, S502, probe, inhibition, diagnostic, syndrome, Noonan, Leopard, cancer, Src, homology, region 2, domain-containing phosphatase-2, protein, tyrosine, phosphatase					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 31/506, C12Q 1/68, A61P 35/00				
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	NC2020/0003714	27/03/2020	-	-			A		
	NC2020/0002588	09/03/2020	-	-			A		
Google	Maheshwari M. et al.	10/2002	-	-			A		
Google/ISA	Xie J. et al.	07/12/2017	31 a 36	Resumen, Pág. 10207, Col. Izq. Párr. [2], Fig. 2			Y		
ISA	Sun X. et al.	05/2018	-	-			T		
	LaRochelle J. et al.	11/04/2011	-	-			A		
	US20110257184	20/10/2011	-	-			A		
	WO2015107495	23/07/2015	-	-			A		
	WO2018013597	05/04/2018	-	-			A		
ISA/Patbase	WO2007048067	26/04/2007	-	-			A		
	WO2003029422	11/12/2003	31 a 36	Resumen, Reivs. 1, 7, 16, 50, 51, Ej. 2, Pág. 59, línea [4], Ej. 4, Pág. 66, Tabla 5, Pág. 2, Línea [25-33]			Y		
Patbase	CN102994621	27/03/2013	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Maheshwari M. et al. (2002). PTPN11 Mutations in Noonan Syndrome Type I: Detection of Recurrent Mutation in Exons 3 and 13. <i>Human Mutation</i> . 20. 298-304. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12325025/							
		Xie J. et al. (2017). Allosteric Inhibitors of SHP2 with Therapeutic Potential for Cancer Treatment. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> . 60 (24). 10205-10219. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155585/							



Oficio N° 19043 de 24 de noviembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0012588

	Sun X. <i>et al.</i> (2018). Selective inhibition of leukemia-associated SHP2e69K mutant by the allosteric SHP2 inhibitor SHP099. <i>Leukemia</i>. 32 (5). Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29568093/ LaRochelle J. <i>et al.</i> (2017). Structural and functional consequences of three cancer-associated mutations of the oncogenic phosphatase SHP2. <i>Biochemistry</i>. 55 (15), 2269-2277. Recuperado desde: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27030275/
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: 19/11/2022	

