

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 17 de diciembre de 2019 con el N° NC2019/0014286, por REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada: “BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y CONJUGADOS DE PROTEÍNA DE LAS MISMAS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2018/031910 del 9 de mayo de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 888 el 1 de abril de 2020, habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A., la cual una vez fue estudiada por esta Oficina, se estableció que desvirtúa la patentabilidad de las reivindicaciones, como se analizará más adelante.

Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

El Opositor manifiesta, en su escrito de oposición, que la presente solicitud no cumple los requisitos de patentabilidad y específicamente menciona que no se da cumplimiento al requisito de claridad y concisión en las reivindicaciones, puesto que se reclama un número elevado de compuestos que no se encuentran adecuadamente descritos ni en la descripción, ni en el capítulo reivindicatorio. Señala que la materia reclamada contiene términos demasiado generales que no especifican técnicamente la materia de interés. Adicionalmente, el Opositor indica que el capítulo reivindicatorio tampoco cumple con el requisito de unidad de invención, porque comprende diferentes categorías desligadas entre sí, las cuales no pueden ser identificadas plenamente dada la variabilidad en los sustituyentes.

Frente a los requisitos de novedad y nivel inventivo, el Opositor traslada la información de los siguientes documentos, para argumentar el incumplimiento de dichos requisitos:

1) US20030125357: menciona que dicho documento ya anticipaba la materia reclamada en la presente solicitud, puesto que se revelaban moduladores de receptor X de hígado para el tratamiento de una variedad de enfermedades tales como dislipidemia, enfermedades metabólicas, inflamatorias y neurodegenerativas. Señala que la estructura resultante del documento del estado del arte, se encuentra dentro del alcance de la fórmula I del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, cuando W es -NH y Q1 y Q2 es -C(O)-. Adicionalmente, el Opositor indica que dicha anterioridad se complementa con las enseñanzas del siguiente documento y por tanto concluye que el este documento afecta la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud.

Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

2) US2016324981: argumenta que dicha anterioridad complementa las enseñanzas del anterior documento y sugiere conjugados de anticuerpo medicamento (ADC) de moduladores de molécula pequeña de LXR en combinación con anticuerpos tales como trastuzumab (anti-HER2). Por lo tanto, el Opositor considera que dicho documento afecta el nivel inventivo de la presente solicitud.

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

El Solicitante no presentó argumentos en contra de la Oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Respuesta de la Oficina

Una vez revisados y analizados los argumentos presentados por el Opositor, se observa que el solicitante ha presentado modificaciones al pliego reivindicatorio con el objetivo de subsanar las objeciones por claridad y concisión y por tanto se considera que dichas objeciones se han superado.

Frente a la objeción por unidad de invención, se informa que dentro de la presente Resolución se realizará un análisis de dicho requisito.

En cuanto a las objeciones por novedad y nivel inventivo presentadas por el Opositor frente a los documentos US20030125357 y US2016324981, esta oficina encuentra que le asiste la razón al Opositor frente al primero, puesto que allí se revelan compuestos agonistas de LXR, que presentan actividad en LXR α y LXR β con EC₅₀ de 3 a 3000 nM; estos compuestos son usados en el tratamiento de dislipidemia (resumen; pág. 7, esquema 4 y 5, pág. 12, párr. [0119]). Por lo tanto este documento afecta el requisito de nivel inventivo de la solicitud. De otra parte, el documento US2016324981 no se considera relevante en este punto procesal, puesto que existen otros más adecuados y cercanos a la presente solicitud.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio No. 11899 de 29 de julio de 2022, 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 presentó junto a la respuesta radicada el 9 de diciembre de 2022 bajo el radicado No. NC2019/0014286, nuevas reivindicaciones 1 a 76 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, 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 76 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

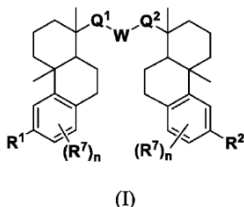
Objeto de la invención

Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

El problema planteado consiste en la necesidad de tratamientos efectivos de, por ejemplo, enfermedades metabólicas usando conjugados anticuerpo-fármaco de molécula pequeña de moduladores LXR (pág. 2, lín. 25 y 26).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos con la fórmula I (pág. 3, lín.1 a 5).



Unidad de invención

Conforme a lo establecido por el artículo 25 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, teniendo en cuenta que el concepto común son los compuestos de fórmula (I), y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento US2003125357:

Por lo tanto, la solicitud presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un compuesto de fórmula I (reivindicaciones 1 a 25, 58 a 61 y 76).

Grupo inventivo 2: Un enlazador-carga útil solo o unido a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este seleccionado de entre anti-MSR1, anti-HER2 y anti-PRLR. (reivindicaciones 26, 27, 29, 62, 63, 64, 65).

Grupo inventivo 3: Un compuesto de fórmula A (reivindicación 28, 30 a 57 y 66 a 75).

De acuerdo con lo anterior, dado que la solicitud no tiene un único concepto inventivo, lo cual fue puesto de presente mediante el Oficio 11899 de 29 de julio de 2022, y que a pesar de los argumentos presentados en la respuesta a este último persiste la falta de unidad inventiva en la solicitud, en estricta aplicación del numeral 1.2.2.3.2 del Capítulo Primero del título X de la Circular Única de esta Superintendencia para el presente análisis únicamente se estudió el primer grupo inventivo referido anteriormente.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 18 de mayo 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	US2003125357	"Therapeutic compounds for treating dyslipidemic conditions"	03 de julio de 2003
D3	Patani G. et al. <i>Chem Rev.</i>	"Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design"	1996

Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

El documento D1¹ divulga compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables y esteres, donde estos son agonistas de LXR y son útiles para el tratamiento de dislipidemia y condiciones relacionadas (resumen).

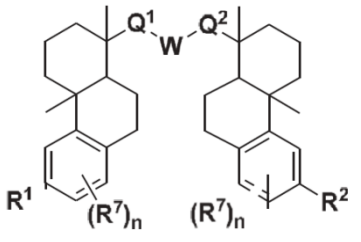
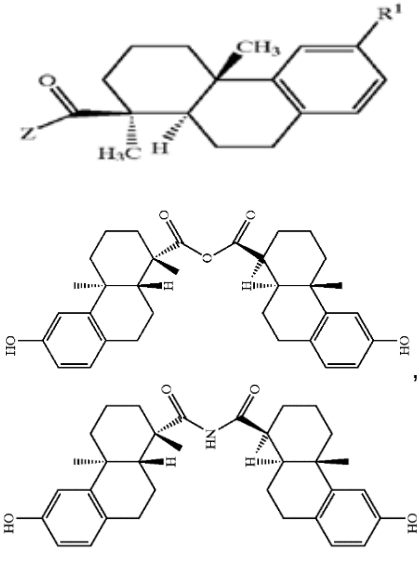
El documento D3² es una revisión sobre el reemplazo bioisotérico como un enfoque usado por la química medicinal para la modificación racional de compuestos conocidos en agentes más seguros y efectivos que a menudo provee la base para el desarrollo y diseño de fármacos, porque una mejor comprensión del farmacóforo y la fisicoquímica de las estructuras permiten una práctica con más potencial en encontrar nuevos agentes clínicos (pág. 3147, col. 2; pág. 3148, col.1, párr. 2).

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.

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 (NC2019/0014286 del 13 de diciembre de 2022) refiere a: “Un compuesto de la Fórmula I (...)”. 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
Un compuesto de la fórmula I:	Compuestos:	Reemplazo bioisostérico
 Cada n es un número entero de cero a tres		Estrategia que sugiere sustituir un hidroxilo por un grupo amino, dado que estos presentan un tamaño estérico y un arreglo espacial similares y presentan también la habilidad de actuar ya sea como donadores o aceptores de hidrógenos, lo que permite intercambiarlos exitosamente, posibilitando la obtención de agentes clínicamente más efectivos y más seguros (pág. 3147, col.2, párr. 1; pág. 3150, col. 1, párr. 3).

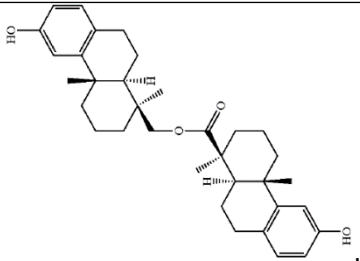
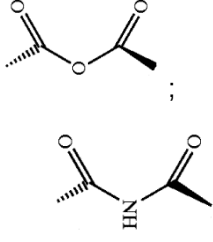
¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026855275/publication/US2003125357A1?q=us20030125357>

²Patani G. et al (1996). Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem Rev*, 19; 96(8): 3147-317



Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

	 (resumen; pág. 7, esquema 4 y 5)	
cada uno de Q1 y Q2 es C(O); W es N(H) u O.		
R1 es H, OH	OH	
R2 es independientemente hidrógeno y R3 , que es N(R6)2 , donde R6 es H	OH	

El documento D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos agonistas de LXR, que presentan actividad en LXR α y LXR β con EC₅₀ de 3 a 3000 nM; estos compuestos son usados en el tratamiento de dislipidemia (resumen; pág. 7, esquema 4 y 5, pág. 12, párr. [0119]).

La diferencia entre la invención definida de la reivindicación 1 y los compuestos divulgados en el documento D1, consiste en el radical R² que comprende por ejemplo un hidrógeno o un grupo amino (NH₂).

No hay efecto asociado a que el radical R² comprenda un hidrógeno o un grupo amino (NH₂), porque a pesar de que los compuestos de la invención son agonistas de LXR, con valores de EC₅₀ e IC₅₀ < 1nM y entre 10 nM hasta valores mayores a 100 nM, ya el documento D1 reportaba que los compuestos presentan un EC₅₀ < de 3 a 3000nM y se consideran ligandos de LXR con un valor de IC₅₀ de $\leq$ 500 nM para LXR α y $\leq$ 300 para LXR β . De tal manera, se evidencia que algunos rangos de actividad de la solicitud coinciden con la actividad de los compuestos divulgados en el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D1 para proporcionar compuestos alternativos?

Sin embargo, que el radical R² comprenda un hidrógeno o un grupo amino (NH₂) para obtener los compuestos, ya está sugerido en el documento D3, el cual divulga una práctica ampliamente usada para modificar la actividad en moléculas ya conocidas, siendo el reemplazo bioisotérico una estrategia que sugiere por ejemplo sustituir un hidroxilo por un grupo amino, ya que estos presentan un tamaño estérico y un arreglo espacial similares y presentan también la habilidad de actuar ya sea como donadores o aceptores de hidrógenos, lo que permite intercambiarlos exitosamente, posibilitando la obtención de agentes más efectivos clínicamente y más seguros (pág. 3147, col.2, párr. 1; pág. 3150, col. 1, párr. 3).



Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a sustituir el radicar R² por un grupo amino (NH₂) sugerido en el documento D3 en los compuestos del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 25, 58 a 61 y la reivindicación 76, no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a los compuestos de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante señala, que la presente solicitud sí cumple los requisitos de patentabilidad y presenta los siguientes argumentos:

1) Con relación a las objeciones por claridad y concisión, señala que se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, con el cual se pretende subsanar las objeciones por claridad y concisión y en donde se ajusta la dependencia de acuerdo con las modificaciones realizadas.

2) Con respecto a la objeción por unidad de invención, el solicitante manifiesta su desacuerdo, argumentando que: “[...] poseen unidad de invención porque (1) la reivindicación 1 modificada está dirigida a compuestos de carga útil; 2) la reivindicación 26 reenumerada modificada está dirigida a enlazadores-cargas útiles específicos (es decir, compuestos de carga útil unidos a enlazadores); y (3) los enlazadores-cargas útiles de la reivindicación 26 reenumerada modificada están dentro del alcance de la reivindicación 28 reenumerada modificada en donde los compuestos citados en la reivindicación 28 reenumerada enmendada son compuestos conjugados anticuerpo-medicamento que transportan los enlazadores-cargas útiles dentro de la reivindicación 26 reenumerada modificada [...]”.

3) Con respecto al requisito de nivel inventivo, el solicitante manifiesta que el documento D1, en su Fórmula I en R¹ y/o R⁷ solo ejemplifica los grupos funcionales arilo dentro de los anhídridos de bis-octahidrofenantreno o imidas de bisoctahidrofenantreno con oxígeno fenólico y que de dicha anterioridad no contiene ejemplos de grupos funcionales arilo en R¹ y/o R⁷ dentro de los anhídridos de bis-octahidrofenantreno o imidas de bis-octahidrofenantreno con nitrógeno de anilina y que las pruebas biológicas en D1 solo se realizaron utilizando grupos funcionales arilo que contenían oxígeno fenólico.

4) Frente al documento D3, el solicitante manifiesta que: “[...] (1) Patani sugiere específicamente que una sustitución bioisostérica específica de 3-aminobencilo 9a a 3-hidroxibencilo 9b produce valores similares de IC₅₀ de unión al receptor de benzodiazepinas; y (2) Patani sugiere específicamente la sustitución de hidroxilo a amino en derivados de folato (p. ej., folato a aminopterina; infra). Patani advierte además que la mera retención de los valores de IC₅₀ in vitro (p. ej., relacionados con la unión al receptor de benzodiazepinas) a través del bioisosterismo de amino a hidroxilo no siempre dan lugar a eficacia favorable in vivo (es decir, ADME/PK/PD), en donde la eficacia in vivo puede diferir dramáticamente de los valores IC₅₀ in vitro pertinentes [...]”. El solicitante además señala, que existen documentos que desalentarían los cambios bioisostéricos, porque puede ser una práctica de alguna manera arriesgada: “[...] “el uso correcto del bioisosterismo exige parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales involucrados en la sustitución bioisostérica planificada, cuidadosamente analizados para predecir, así sea teóricamente, cualquier alteración eventual en términos de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas que presenta la nueva sustancia bioisostérica”. (Barreiro, § 4, página 25). [...]”. El solicitante concluye, frente al documento D3, que: “[...] D3 es una buena referencia

Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

para el concepto de bioisosterismo general, pero D3 no es la “última palabra” sobre una certeza asegurada para un intercambio de hidrógeno a nitrógeno de anilina sugerido por el Examinador. En el mejor de los casos, el Examinador está utilizando un análisis retrospectivo inadecuado con respecto a la puesta en práctica del intercambio bioisotérico de hidroxilo por nitrógeno de anilina enseñado en D3 como una solución segura para generar compuestos presuntamente obvios [...]

5) El solicitante manifiesta que: “[...] El compuesto 9d posee propiedades inesperadas que refutan cualquier afirmación de falta de nivel inventivo [...]” y argumenta que los resultados inesperados de la tabla 8, para el compuesto 9d en comparación con el compuesto 9a demuestran que la sustitución del oxígeno fenólico del compuesto 9a por un nitrógeno de anilina como es el caso en el compuesto 9d da como resultado una actividad inesperadamente diferente.

Frente a los anteriores argumentos, esta Oficina procede a responder al solicitante, en el mismo orden de la siguiente manera:

1) Le asiste la razón al solicitante, en el sentido de que con el nuevo pliego reivindicatorio, se observa que las objeciones por claridad y concisión han sido subsanadas.

2) Con respecto a la objeción por falta de unidad de invención, el solicitante hizo caso omiso a la objeción trasladada en el segundo examen de fondo y prácticamente presentó las mismas reivindicaciones independientes que tienen diferencias estructurales entre ellas, con lo cual el objeto de la invención varía considerablemente para el estudio y análisis de patentabilidad.

3) Con respecto al documento D1 y los argumentos del solicitante en cuanto a las diferencias estructurales, se reitera una vez más que precisamente esta Oficina reconoció la diferencia estructural en el radical R² que comprende por ejemplo un hidrógeno o un grupo amino (NH₂) y por ello no se afectó la materia de la solicitud por novedad sino por no cumplir el requisito de nivel inventivo. El arte previo D1 (Adams) es pertinente para afectar el nivel inventivo de la solicitud, teniendo en cuenta que la única diferencia encontrada es el reemplazo biosotérico en posición R², que lo sugiere el estado del arte D3 (Patani G. el). Adicionalmente, el solicitante no demuestra como este cambio podría representar un efecto sorprendente frente a D1 que ya enseñaba resultados equiparables y para toda la amplitud de fórmula I que se desea reclamar.

4) En cuanto al documento D3, y tal como se mencionó en el segundo examen de fondo, Patani et al., es un documento que sugiere claramente el intercambio de un grupo hidroxilo por un grupo amino que modificaría así la actividad de las moléculas. Si bien dicha enseñanza se hace de forma general con ciertos ejemplos específicos diferentes aquellos reclamados por la solicitud, no se puede desmeritar la utilidad de la misma siendo de conocimiento por el experto normalmente versado en la materia y teniendo una probabilidad de éxito, aunque incierta, con potencial para mejorar la actividad. Por lo tanto, se considera que D3 como estado del arte previo a la invención sí sugiere el cambio evidenciado por las estructuras de la solicitud, teniendo en cuenta que en contraste con D1, el solicitante no demuestra alcanzar resultados sorprendentes para la fórmula I, lo que se traduce en que en su mayoría sean resultados esperados, al realizar los cambios de sustituyentes, obteniendo moléculas alternativas a las ya conocidas, todo a la luz de las enseñanzas de D1 y D3. Además, se aclara que el reemplazo bioisotérico se considera una práctica comúnmente conocida, que está al alcance de la persona con conocimientos técnicos en la materia, que puede utilizar sin mayor esfuerzo para evaluar la posibilidad de mejorar la actividad de moléculas conocidas. Por lo tanto, encontrar un resultado diferente no significa un resultado sorprendente que amerite conferirle nivel inventivo a la presente solicitud.

Resolución N° 875

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

5) Frente a los resultados de la tabla 8, se le recuerda al solicitante que los resultados de actividad encontrados fueron realizados para un tipo de molécula en específico y no para toda la amplitud que se está reclamando en el pliego reivindicatorio. El solicitante pudo limitar la materia hacia dichos compuestos pero a pesar de haber tenido la posibilidad procesal suficiente no lo realizó. No se pueden extrapolar dichos resultados a toda la amalgama de compuestos reclamados, puesto que los ensayos específicos se realizaron con compuestos particulares y por tanto no es posible reconocer nivel inventivo a la presente solicitud.

De acuerdo con la modificación presentada en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0014286 el 01 de marzo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "COMPUESTOS DERIVADOS DE BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y SUS CONJUGADOS PROTEICOS COMO MODULADORES LXR"

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

RESUELVE

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

ARTÍCULO 2: Denegar la 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:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y SUS CONJUGADOS PROTEICOS COMO MODULADORES LXR"

ARTÍCULO 3: Notificar el contenido de la presente resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A, advirtiéndole 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 23 de enero de 2023

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E).



Firmado digitalmente
por: JUAN CAMILO
DURAN TELLEZ
Fecha: 2023.01.23
09:07:01 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.