

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

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

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/012786

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de enero de 2019.

PRIORIDAD: US 62/614,905 8 de enero 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. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el bajo el número NC2020/0009644 del 29 de abril de 2021, 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 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 dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos conjugados fármaco – anticuerpo, donde el fármaco enlazado corresponde a glucocorticoides y derivados de esteroides.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 29 de abril de 2021 bajo el número NC2020/0009644.

4. Reivindicaciones relativas a un uso

De conformidad con lo señalado en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina solo son patentables las invenciones de producto o de procedimiento.

En consecuencia, las reivindicaciones 99 a 101 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman un uso, porque se refiere al uso de un medicamento de las reivindicaciones precedentes para enfermedades o trastornos asociados al receptor de glucocorticoides, tales como trastornos inflamatorios y a efectos secundarios asociados a la administración de glucocorticoides.

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

5. De la solicitud de patente

5.1. 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 1 a 7, 57 a 59, 61, 62, 74, 77 a 79, 96, 97 y 107 no son claras ni concisas, porque la referencia a "R⁴ es alquilo, arilo arilalquilo o un heterocicloalquilo que contiene N", "R^d, R^e y R^f son (...) hidroxialquilo, alcoxicarbonilo", "en donde R^g es (...) -CH₂C(O)O(alquilo)", "L es un enlazador", "BA es un agente de enlace", "RG es un grupo reactivo", "L² es un enlazador de conexión", "L³ es un enlazador que se autoinmola", "(...) BA es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este", "Ab es un antígeno monoclonal, un anticuerpo policlonal o un anticuerpo biespecífico" corresponden a expresiones generales y ambiguas que incluyen una cantidad indeterminada de alternativas posibles no comprendidas ni desarrolladas en la invención propuesta, que incrementan la complejidad de la solicitud y que no permite determinar con certeza el alcance de la misma. Por lo tanto, se sugiere realizar una generalización razonable de los sustituyentes del compuesto de fórmula III, refiriendo además los enlazadores L y los compuestos BA mediante estructuras y/o secuencias. Todo lo anterior debe estar completamente sustentado en la descripción.

Esta Oficina informa que las reivindicaciones 1, 2, 53, 54, 58, 59, 68, 80, 84 y 97 no son claras, porque las referencia a "opcionalmente", "inclusive" son imprecisas, no limitativas y no permiten diferenciar la invención con respecto al estado de la técnica. Se sugiere eliminar estas expresiones y definir si las características condicionadas con estas expresiones son necesarias o no para el desarrollo de la invención.

Esta oficina informa que las reivindicaciones 30 y 32 no son claras, toda vez que las expresiones "linear" y "branched" corresponden a palabras en inglés. De acuerdo con lo anterior, se sugiere traducir estas palabras, de tal manera que correspondan a señalar correctamente los sustituyentes alquílicos lineales y ramificados.

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

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de enero 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2015153401	Phosphate based linkers for intracellular delivery of drug conjugates	8 de octubre de 2015
D2	Graversen. 2012. <i>Molecular Therapy</i>	Targeting the Hemoglobin Scavenger receptor CD163 in Macrophages Highly Increases the Anti-inflammatory Potency of Dexamethasone	29 de mayo de 2012

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

D1¹ divulga conjugados de fármacos que comprenden un grupo monofosfato, difosfato, trifosfato o tetrafosfato (grupo fosfato) y un brazo enlazador que comprende un elemento de sintonización y, opcionalmente, un espaciador. Estos enlazadores basados en fosfato tienen una estabilidad diferenciada frente a un entorno intracelular (Resumen).

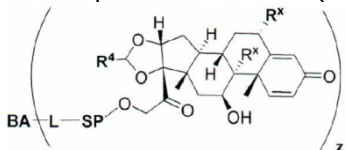
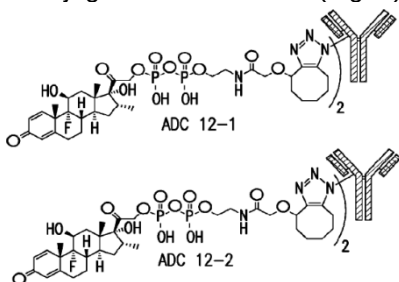
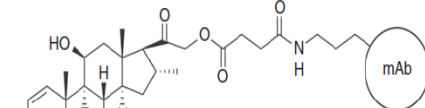
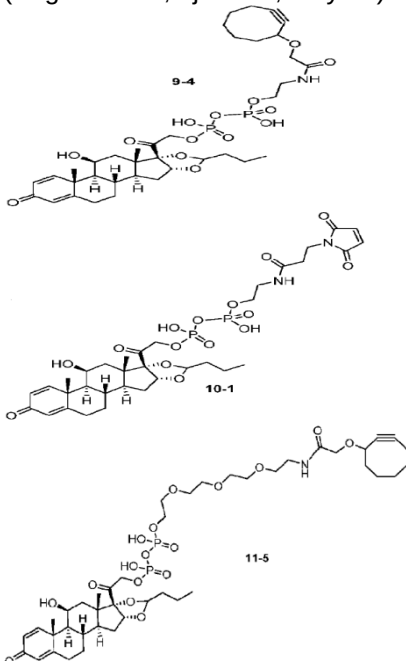
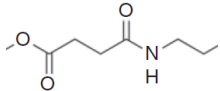
D2² divulga compuestos conjugados que comprenden dexametasona unida a un anticuerpo anti CD163 que permiten incrementar la potencia de los glucocorticoides y la especificidad para administrar terapia antiinflamatoria a macrófagos (Pág. 1520, col. izq.).

7. 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.

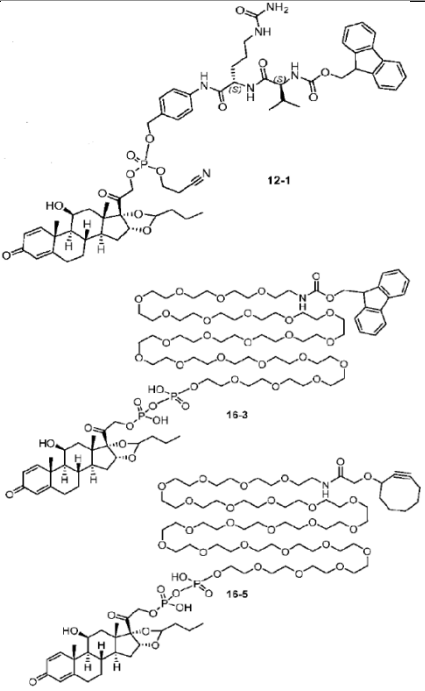
7.1. Nivel Inventivo

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 (NC2020/0009644 del 29 de abril de 2021) refiere a: “Un compuesto de Fórmula (III) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto de fórmula (III) 	Conjugados de esteroides (Fig. 1) 	Conjugado dexametasona – anticuerpo anti CD163 (Pág. 1551) 
R ⁴ es alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo que contiene N	Donde los esteroides y ligandos que se conjugan pueden ser (Pág. 66 – 82, ej. 9 -12, 16 y 17) 	No se menciona
R ^x es H		H en posición 6 y 9
L es un enlazador		Grupo metilén entre el mAb y el enlazador que se une al esteroide
SP es –C(O)–C ₁₋₁₀ alquilen–C(O)–, CON(C ₁₋₆ alquilo)C ₁₋₁₀ alquilen		
BA es un agente de enlace		mAb es un anticuerpo anti CD163

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

	 Donde los ligandos son grupos fosfato y los anticuerpos se seleccionan de anticuerpos anti HER2, DC4, CD20, EGFR, CD22, CD23, CD25, CD30, CD33, CD40, CD70, CD74, CD80, CD163, MUCL8, PSMA, Integrina, CEA, CD1, CTLA4 (Pág. 108, reiv. 20)	
--	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga conjugados fármaco – anticuerpo, donde el fármaco enlazado corresponde a un derivado de esteroide, comprende un enlazador de diferentes naturalezas (polipeptídico, de PEG) y comprende un anticuerpo que se une a dianas terapéuticas seleccionadas de anticuerpos anti HER2, DC4, CD20, EGFR, CD22, CD23, CD25, CD30, CD33, CD40, CD70, CD74, CD80, CD163, MUCL8, PSMA, Integrina, CEA, CD1, CTLA4 (Pág. 66 – 82, ej. 9 -12, 16 y 17; pág. 108, reiv. 20; fig. 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el conjugado fármaco – anticuerpo divulgado en D1, consiste en que los conjugados de la invención el enlazador SP corresponde a $-C(O)-C_{1-10}alquileo-C(O)-$, $CON(C_{1-6}alquilo)C_{1-10}alquileo$, mientras que los enlazadores de los conjugados de D1 comprenden grupos fosfato.

No hay evidencia de que el incluir específicamente estos enlazadores SP proporcionen un efecto técnico diferente a los conjugados de la invención con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado anticuerpo - fármaco conocido en D1 con el fin de obtener un conjugado fármaco – anticuerpo alternativo de esteroide?

Sin embargo, el documento D2 refiere un compuesto conjugado anticuerpo fármaco comprendido por un esteroide (dexametasona) y un anticuerpo anti CD163, en donde el

1 <https://patents.google.com/patent/WO2015153401A1/en?q=WO2015153401+>

2 Jonas H Graversen, Pia Svendsen, Frederik Dagnæs-Hansen, Jakob Dal, Gabriele Anton, Anders Etzerodt, Mikkel D Petersen, Peter A Christensen, Holger J Møller and Søren K Moestrup. Targeting the Hemoglobin Scavenger receptor CD163 in Macrophages Highly Increases the Anti-inflammatory Potency of Dexamethasone. *Molecular Therapy*. 2012. 20(8): 1550–1558. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3412497/pdf/mt2012103a.pdf>

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

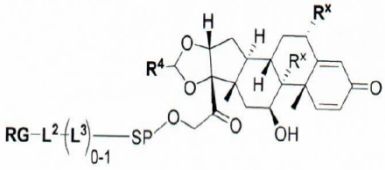
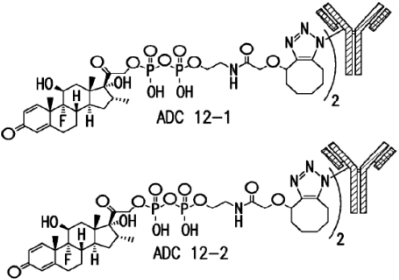
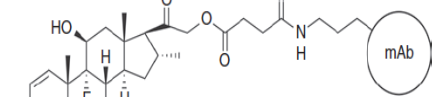
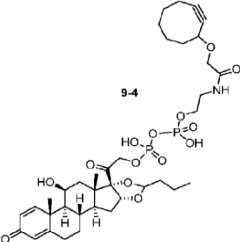
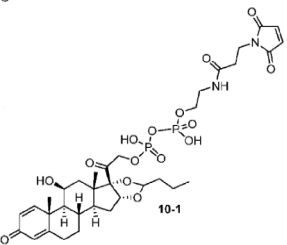
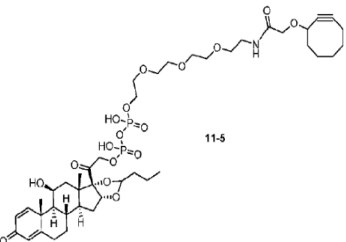
Ref. Expediente N° NC2020/0009644

enlazador corresponde al grupo $\text{--OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{--}$, donde este conjugado permite generar mayor potencia y especificidad al compuesto glucocorticoide debido al anticuerpo que se une al antígeno de CD163 y permite la internalización del esteroide, disminuyendo la ocurrencia de efectos adversos asociados al tratamiento de corticoides (Pág. 1550 – 1551).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el enlazador sugerido en D2 a los conjugados fármaco – anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

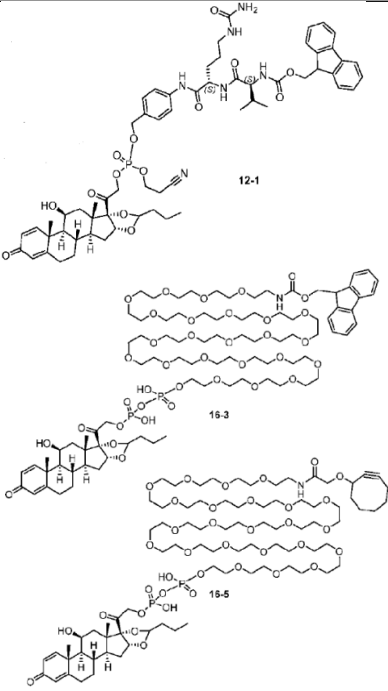
Las reivindicaciones dependientes 3 a 16, 29 a 43, 50 a 71 y 73 a 76 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

La reivindicación independiente 2 (NC2020/0009644 del 29 de abril de 2021) refiere a: “Un compuesto de Fórmula (III) (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un compuesto de fórmula (II)	Conjugados de esteroides (Fig. 1)	Conjugado dexametasona – anticuerpo anti CD163 (Pág. 1551)
		
R ⁴ es alquilo, arilo, aralquilo o heterocicloalquilo que contiene N	Donde los esteroides y ligandos que se conjugan pueden ser (Pág. 66 – 82, ej. 9 -12, 16 y 17)	No se menciona
R ^x es H		H en posición 6 y 9
L ² es un enlazador L ³ es un enlazador que se autoinmola; valor 0		Grupo metilen entre el mAb y el enlazador que se une al esteroide
SP es –C(O)–C ₁₋₁₀ alquileno–C(O)–, CON(C ₁₋₆ alquilo)C ₁₋₁₀ alquileno		mAb es un anticuerpo anti CD163
RG es un grupo reactivo		

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

	 Donde los ligandos son grupos fosfato y los anticuerpos se seleccionan de anticuerpos anti HER2, DC4, CD20, EGFR, CD22, CD23, CD25, CD30, CD33, CD40, CD70, CD74, CD80, CD163, MUCL8, PSMA, Integrina, CEA, CD1, CTLA4 (Pág. 108, reiv. 20)	
--	---	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, porque divulga conjugados fármaco – anticuerpo, donde el fármaco enlazado corresponde a un derivado de esteroide, comprende un enlazador de diferentes naturalezas (polipeptídico, de PEG) y comprende un anticuerpo que se une a dianas terapéuticas seleccionadas de anticuerpos anti HER2, DC4, CD20, EGFR, CD22, CD23, CD25, CD30, CD33, CD40, CD70, CD74, CD80, CD163, MUCL8, PSMA, Integrina, CEA, CD1, CTLA4 (Pág. 66 – 82, ej. 9 -12, 16 y 17; pág. 108, reiv. 20; fig. 1).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y el conjugado fármaco – anticuerpo divulgado en D1, consiste en que los conjugados de la invención el enlazador SP corresponde a $-C(O)-C_{1-10}alquilen-C(O)-$, $CON(C_{1-6}alquilo)C_{1-10}alquilen$, mientras que los enlazadores de los conjugados de D1 comprenden grupos fosfato.

No hay evidencia de que el incluir específicamente estos enlazadores SP proporcionen un efecto técnico diferente a los conjugados de la invención con respecto a lo divulgado en el estado de la técnica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el conjugado anticuerpo - fármaco conocido en D1 con el fin de obtener un conjugado fármaco – anticuerpo alternativo de esteroide?

Sin embargo, el documento D2 refiere un compuesto conjugado anticuerpo fármaco comprendido por un esteroide (dexametasona) y un anticuerpo anti CD163, en donde el enlazador corresponde al grupo $-OCOCH_2CH_2CONHCH_2CH_2-$, donde este conjugado permite generar mayor potencia y especificidad al compuesto glucocorticoide debido al anticuerpo que se une al antígeno de CD163 y permite la internalización del esteroide, disminuyendo la ocurrencia de efectos adversos asociados al tratamiento de corticoides (Pág. 1550 – 1551).

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el enlazador sugerido en D2 a los conjugados fármaco – anticuerpo de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 16, 29 a 43, 50 a 71 y 73 a 76 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al conjugado de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015153401	1 a 16, 29 a 43, 50 a 71 y 73 a 76	Nivel inventivo
D2	Graversen. 2012. <i>Molecular Therapy</i>	1 a 16, 29 a 43, 50 a 71 y 73 a 76	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.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 12640 de 24 de julio de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0009644

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2020/0009644		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2019/012786		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 8 de enero de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 8 de enero de 2018				Prioridad		Presentación			
				X					
Solicitante REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	99 – 101	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 98 y 102 a 107					
Palabras clave utilizadas				Esteroides OR glucocorticoides Anticuerpos Conjugados Enfermedades inflamatorias OR alérgicas					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 47/00, C07J 71/00					
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	NC2019/0005966	30/10/2020	-	-				A, P	
EPO	WO2017210471	07/12/2017	-	-				A	
	WO2017132103	08/03/2017	-	-				A	
	EP2407476	18/01/2012	-	-				A	
	CN101397328	01/04/2009	-	-				A	
	Graversen. 2012 ¹	29/05/2012	1 – 76	Pág. 1550 – 1551				Y	
PATBASE	WO2015153401	08/10/2015	1 – 76	Pág. 66 – 82, ej. 9 -12, 16 y 17; pág. 108, reiv. 20; fig. 1				Y	
	US2015141390	21/05/2015	-	-				A	
	US4296233	20/10/1981	-	-				A	
	US2004171069	02/09/2004	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		1. Jonas H Graversen, Pia Svendsen, Frederik Dagnæs-Hansen, Jakob Dal, Gabriele Anton, Anders Etzerodt, Mikkel D Petersen, Peter A Christensen, Holger J Møller and Søren K Moestrup. Targeting the Hemoglobin Scavenger receptor CD163 in Macrophages Highly Increases the Anti-inflammatory Potency of Dexamethasone. Molecular Therapy. 2012. 20(8): 1550–1558							
⁽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: 21 DE JULIO DE 2023									

