

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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 Resolución N° 875 de 23 de enero de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "COMPUESTOS DERIVADOS DE BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y SUS CONJUGADOS PROTEICOS COMO MODULADORES LXR", con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que el resultado del examen de patentabilidad fue desfavorable.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 9 de marzo de 2023 con el N° NC2023/0002891, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

La sociedad recurrente inicia su escrito con la exposición de sus pretensiones y con un relato de la actuación administrativa y al respecto asegura que *"con el debido respeto, manifiesto ante su Despacho que mi representada no está de acuerdo con la decisión tomada en la Resolución que se recurre y que, por el contrario, considera que debe concederse la patente de invención a la creación titulada 'COMPUESTOS DERIVADOS DE BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y SUS CONJUGADOS PROTEICOS COMO MODULADORES LXR'.*

(...)

Sin embargo, y con el fin de desvirtuar los argumentos presentados por el Examinador para concluir que la invención no es patentable, procedo a refutarlos de manera independiente, exponiendo las motivaciones técnicas que dejan sin fundamento la posición de ese Despacho".

- Modificaciones al pliego reivindicatorio

A continuación, la sociedad recurrente señala que *"Sea lo primero llamar la atención sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio adjunto, las cuales subsanan las objeciones presentadas. Por lo anterior, atentamente se insta al Despacho a que tome atenta nota sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio, siendo que las mismas son claras, concisas y se encuentran enteramente divulgadas por la Descripción como reza en el Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y comprenden una única materia patentable".*

- De las objeciones elevadas en relación con la ausencia de unidad de invención

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

La sociedad recurrente reitera que la invención cumple con el requisito previsto en el artículo 25 de la Decisión 486 y al respecto manifiesta: “(...) *el desacuerdo con la apreciación de que la materia cuya protección se solicita carece de unidad de invención, solo con la intención de avanzar en el trámite y sin consentir el rechazo, las reivindicaciones se modificaron y se dirigen al Grupo Inventivo 3*”.

- **Del resultado del examen de Nivel Inventivo**

En cuanto al resultado del requisito previsto en el artículo 18 de la Decisión 486, la sociedad recurrente señala que “*El Examinador sigue sosteniendo que el grupo inventivo 1 carece de nivel inventivo a la luz de D1 ‘Adams’ y D3 ‘Patani’*. El Solicitante no está de acuerdo al menos por las razones expuestas en la respuesta al segundo informe de examen presentado en diciembre de 2022”.

- **Enseñanzas del documento D1**

Sobre el antecedente la sociedad recurrente afirma que “*D1 proporciona una redacción general según la cual los agonistas de LXR pueden administrarse mediante acoplamiento a un anticuerpo monoclonal (párrafo [0094]), pero no hay una enseñanza específica de anticuerpos monoclonales o conjugados anticuerpo-medicamento. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente, al revisar D1 no tendría motivación para desarrollar los conjugados anticuerpo-medicamento de las reivindicaciones actualmente presentadas*” -Negrilla y subraya original del texto-

- **Enseñanzas del documento D3 – reemplazo bioisostérico**

Respecto de las enseñanzas del documento complementario citado en el examen, la sociedad recurrente argumenta que: “(...) *el Examinador continúa sosteniendo que D3 enseña específicamente que resulta obvio reemplazar un grupo hidroxilo con un grupo amino. Como se examinó extensamente en la respuesta al segundo informe de examen presentado en diciembre de 2022, el Solicitante no está de acuerdo.*

*En pocas palabras, D3 enseña **ejemplos bioisostéricos específicos** de la literatura (actual en ese momento, D3 se presentó en 1996) para cuantificar y correlacionar, pero solo en casos específicos (compuesto 3-aminobencil **9a** a compuestos 3-hidroxibencil **9b** y sustitución de hidroxilo por amino en derivados de folato), los efectos fisicoquímicos con actividad biológica.* -Negrilla y subraya original del texto-

Como se examinó en la respuesta presentada en diciembre de 2022, el estado actual de la técnica advierte claramente contra cualquier predictibilidad o seguridad relacionada con las sustituciones bioisostéricas. Desde 1996, se han presentado contribuciones más recientes:

- *Current Medicinal Chemistry 2005, 12, 23 a Barreiro et al. (en lo sucesivo ‘Barreiro’); y*
- *Chem 2019, 5, 215 a Staveness et al. (en lo sucesivo ‘Staveness’) (...).*

Barreiro en particular afirma que ‘el reemplazo bioisostérico que sucede con éxito en una

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

serie de compuestos que actúan como un tipo de biorreceptor, no necesariamente tendrá éxito en otra serie terapéutica, actuando a través de otros receptores. (Barreiro, § 4.1, página 27; sin subrayar en el original). Una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente no aplicaría únicamente D3, que solo considera sustituciones bioisostéricas particulares, cuando contempla modificaciones a los anhídridos de bis-octahidrofenantreno o a las imidas de bis-octahidrofenantreno” -Subrayado dentro del texto-. – Subraya original de texto -

Adicional a ello, la sociedad recurrente argumenta que “sobre la base de las diferentes propiedades químicas de un grupo -OH y un grupo -NH₂, no se puede suponer que el simple reemplazo de un grupo por otro dará como resultado la misma actividad. Primero, a pH fisiológico, el nitrógeno del grupo -NH₂ podría estar protonado y, por lo tanto, cargado. En condiciones fisiológicas, lo más probable es que un grupo -OH no esté cargado. Así mismo, un grupo -NH₂ es un donante de enlace de hidrógeno, y si no está protonado, un aceptor de enlace de hidrógeno, en tanto que un grupo -OH es solo un aceptor de enlace de hidrógeno. La sustitución de oxígeno fenólico (pKa ~ 10) por nitrógeno de anilina (pKa ~ 30) o viceversa probablemente daría lugar a un cambio significativo en las propiedades ácido-base o de reactividad química, y los probables perfiles ADME/PK/PD. Adicionalmente, la toxicidad debe tenerse en cuenta al considerar las sustituciones bioisostéricas.

(...)

A la luz de Barreiro y Staveness, el Solicitante sostiene respetuosamente que una **persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente sería disuadida de una sustitución bioisostérica de -OH a -NH₂, especialmente dentro de los anhídridos de bisoctahidrofenantreno o las imidas de bis-octahidrofenantreno**” – Negrilla original de texto -.

De igual forma, señala que “D3 en sí mismo describe un intercambio bioisostérico de hidroxilo a nitrógeno de anilina que finalmente da lugar a los escenarios nocivos posiblemente esperados descritos en Barreiro y Staveness. En la página 3150 se discute el reemplazo del grupo -OH en el folato (benigno) con un grupo -NH₂ para proporcionar la aminopterina (tóxica) La figura 5 de D3 se reproduce a continuación a manera de referencia.

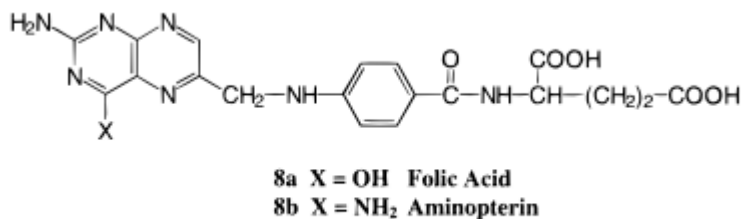


Figure 5.

8a de D3, ácido fólico, también conocido como vitamina B9, es una de las vitaminas del complejo B. El folato es necesario en muchos procesos celulares y es necesario para la división celular. No obstante, D3 sugiere que quizás el ejemplo ‘más conocido’ de sustitución bioisostérica clásica se relaciona con un intercambio del hidroxilo en **8a** de D3 (ácido fólico) a amino en **8b** de D3 (aminopterina). El solicitante sostiene que la aminopterina es un medicamento antineoplásico que bloquea la síntesis del tetrahydrofolato y que a menudo es útil en quimioterapia. Por lo tanto, en contraposición

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

con los beneficios del ácido fólico por el grupo amino en la aminopterina es bien conocido debido las ventajas [sic] tóxicas inherentes a las sustituciones bioisostéricas ingenuas (naïve) de hidroxilo a nitrógeno de anilina, como lo enseña la propia D3 junto con Barreiro y Staveness. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia técnica correspondiente habría sabido en o alrededor de 1996, por el propio D3, que los intercambios bioisostéricos de hidroxilo a nitrógeno de anilina eran potencialmente problemáticos”.

- **Alcance de la invención reivindicada**

La sociedad recurrente enfatiza en que: “Es importante destacar que para los conjugados anticuerpo-medicamento de la presente invención, también se deben considerar las diferencias en los enlazadores que forman un residuo -OH y un residuo -NH₂. En las reivindicaciones actualmente pendientes, el residuo -NH₂ suele formar un enlazador carbamato o un enlazador amida, en tanto que el residuo -OH forma un enlazador éster o carbonato. No se puede esperar que los enlazadores formados a partir de diferentes grupos funcionales exhiban la misma estabilidad o liberen la carga útil a la misma velocidad. El efecto de los grupos funcionales enlazadores sobre la actividad conjugada de anticuerpos no se enseña en D3”.

Por último, la sociedad recurrente solicita que: “(...) de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada”.

Traslado de pruebas a la sociedad Opositora

El artículo 79 de la ley 1437 de 2011 establece:

“ARTÍCULO 79. Trámite de los recursos y pruebas. Los recursos se tramitarán en el efecto suspensivo.

(...)

Cuando con un recurso se presenten pruebas, si se trata de un trámite en el que interviene más de una parte, deberá darse traslado a los demás por el término de cinco (5) días”.

Que mediante el Oficio N° 8583 notificado el 19 de mayo de 2023 se comunicó a la sociedad Opositora - LABORATORIOS LEGRAND S.A. -, que con el recurso interpuesto por la sociedad solicitante REGENERON PHARMACEUTICALS, INC., se presentaron pruebas dirigidas a controvertir la decisión administrativa desfavorable sobre la patentabilidad de la invención. En respuesta al traslado de pruebas el día 26 de mayo de 2023 la sociedad Opositora presentó los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la sociedad Opositora en el presente trámite - LABORATORIOS LEGRAND S.A. - solicita *“ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente NC2019/0014286, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que ya he presentado a*

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

ese Despacho y en los argumentos adicionales que serán planteados en el presente memorial”.

- **Sobre la improcedencia de aceptar modificaciones al pliego reivindicatorio**

En segundo lugar, la sociedad Opositora señala que “(...) en el recurso se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado, en el cual se limitó la protección pretendida al Grupo Inventivo 3:

(...)

No obstante, para el expediente NC2019/0014286, el Examinador en el Oficio 11899 había indicado la ausencia de unidad inventiva de la solicitud. También se había sugerido la necesidad de presentar solicitudes divisionales para tales otros grupos inventivos:

(...)

Frente a dicho capítulo reivindicatorio, el Examinador se pronunció y negó el privilegio de patente, habiendo analizado únicamente el primer grupo inventivo, es decir las reivindicaciones 1 a 25, 58 a 61 y 76.

Una vez se niega dicha solicitud, el Recurrente presenta un capítulo reivindicatorio que contiene el grupo inventivo 3: Un compuesto de fórmula A, el cual no fue estudiado en el análisis de la Resolución 875.

Dado que previo a la negación, ya se había advertido al titular de la solicitud denegada la necesidad de procesar solicitudes divisionales para los otros grupos inventivos, se considera que la modificación presentada no debe ser aceptada como parte del expediente NC2019/0014286.

(...)

En el presente caso se pretende modificar la materia sobre la cual ya se realizó un estudio, eliminando toda la materia relacionada con el Grupo inventivo 1 y manteniendo únicamente el Grupo 3, sobre el cual ese Despacho advirtió que no se realizaría ningún estudio.

En consecuencia, no se considera viable la aceptación de dichas modificaciones bajo el trámite de la presente solicitud NC2019/0014286”.

- **Del incumplimiento del requisito de Unidad de Invención**

La sociedad Opositora afirma que: “(...) el recurrente presenta la argumentación a favor de unidad de invención de la solicitud de la siguiente forma (...) Frente al argumento señalado por el solicitante, se considera que éste corresponde a un nuevo análisis y a un nuevo estudio bajo un nuevo expediente, pues según el procedimiento seguido por la Superintendencia, cuando el Examinador encuentra más de un grupo inventivo debe estudiar sólo el primer grupo inventivo, mientras que el solicitante debe presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias para que bajo un expediente divisional se realice la evaluación a dicha materia”.

- **Del incumplimiento del requisito de Nivel inventivo**

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Por último, la sociedad Opositora argumenta que “(...) teniendo en cuenta que el análisis debatido por el recurrente se enfoca a un capítulo reivindicatorio, dirigido a nuevos agonistas LXR, que se pretende modificar de manera sustancial, es necesario realizar el estudio específico para las nuevas reivindicaciones que se dirigen a los conjugados de fármacos agonistas de LXR y anticuerpos.

(...) el análisis de nivel inventivo realizado por el Examinador da cuenta de las sugerencias que los documentos D1 y D3 realizaban a una persona versada en la materia para obtener compuestos alternativos agonistas de LRX como los aquí presentados.

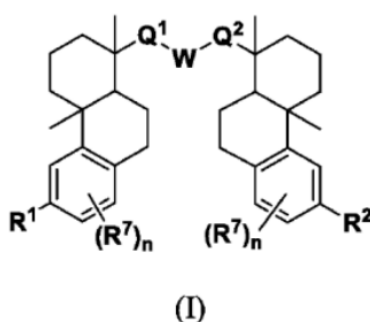
En cuanto a la tabla 8, mencionada por el recurrente como una prueba del efecto técnico inesperado de los agonistas LRX, se considera que únicamente soportaría el efecto del compuesto 9, pero falla en soportar un efecto técnico sorprendente para todos los compuestos incluidos en el alcance de la protección solicitada en dicho capítulo reivindicatorio denegado”.

Trámite de la Vía Administrativa

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán “(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de diseñar tratamientos efectivos para el tratamiento de enfermedades metabólicas usando conjugados fármaco-anticuerpo que presentan actividad como moduladores LXR (pág. 2, Lin. 25 y 26). Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio plantea compuestos bajo la fórmula I (Pág. 3, líneas 1 a 5).



Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2019/0014286 del 17 de diciembre del 2019, requerida en dos oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 16623 del 25 de octubre de 2021 y N° 11899 del 29 de julio del 2022.

En el primer requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones al encontrar que el pliego reivindicatorio presentaba cláusulas relacionadas con el uso de los conjugados. De igual forma, señaló que las reivindicaciones presentaban fallas relacionadas con aspectos de

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

claridad por incluir expresiones no limitativas como “solvatos”, “alquilenos”, “heteroalquilenos”, “heterocicloalquilo”, “un residuo de aminoácido”, “un residuo de aminoácido N-alquilo”, “un péptido”, “un grupo funcional biodegradable”, “O-residuo de aminoácido”, “un enlazador”, “anticuerpo” y al no definir las connotaciones químicas de los sustituyentes “L” y “BA” presentes en la estructura Markush reclamada.

Asimismo, se indicó que la invención no se divulgaba de manera suficiente y, además, se advirtió sobre la falta de claridad de la descripción por incluir imágenes distorsionadas e incluir algunos radicales sin relacionar ejemplos particulares para estos. Por último, se indicó que la materia caracterizada en las reivindicaciones 1 a 29 y 65 a 72 era obvia respecto de las enseñanzas de los documentos US2003125357 -D1- y US2016324981 -D2-.

En atención al Oficio N° 16623, la sociedad solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 75 reivindicaciones, además de un ajuste descriptivo, el 01 de marzo de 2022 bajo el número NC2019/0014286.

Posterior a ello, la Dirección de Nuevas Creaciones emitió el segundo requerimiento de fondo formulando objeciones a: la claridad del título de la solicitud, suficiencia y claridad descriptiva- respecto del radical “(R⁷) n-”, a la Unidad de Invención -al identificar al menos 4 grupos inventivos- y a la claridad de la reivindicaciones - al incluir expresiones no limitativas, ambiguas y definiciones funcionales, junto con figuras distorsionadas-. Respecto del nivel inventivo se indicó que las reivindicaciones 10 a 25 y 30, 59 a 62 del nuevo pliego reivindicatorio eran obvias respecto de las anterioridades D1 y D2.

En respuesta al Oficio N° 11899, la sociedad solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 76 reivindicaciones, en el radicado bajo el N° NC2019/0014286 del 09 de diciembre de 2022, sin embargo, la Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con los requisitos de unidad de invención y de nivel inventivo respecto de las enseñanzas comprendidas en los documentos D1 y D2, previstos en los artículos 25 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.
(...).

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.”

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

“El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente: *“La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial”¹.*

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio bajo el radicado con el N° NC2023/0002891 del 09 de marzo de 2023 con el fin de que sea considerado al revisar la decisión sobre la patentabilidad de la materia en la etapa de recurso.

- De la oportunidad para la presentación de modificaciones

En relación con la oportunidad para presentar modificaciones a solicitudes de patente en trámite, el Consejo de Estado ha señalado lo siguiente:

“45. Atendiendo a que: i) el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, previó la posibilidad de que el solicitante de una patente modifique la solicitud en cualquier momento del trámite, siempre que no implique una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial; ii) esta Sala ha considerado que la finalización del trámite ocurre cuando el acto que resuelve la solicitud de patente queda en firme (...)”².

En consideración a lo expuesto por la jurisprudencia del Consejo de Estado en la que se reiteran los aspectos jurídicos que rodean la conclusión del procedimiento administrativo del examen de solicitudes de patente, en particular, lo dispuesto por el artículo 34 de la

¹ Proceso 31-IP-2011. P. 11.

² Sentencia de la Sala Contencioso Administrativo – Sección Primera. Número de radicación: 11001032400020110024400 del 01 de junio de 2023.

Oportunidad para la presentación de las modificaciones de la solicitud de patente.

Resolución N° 34299

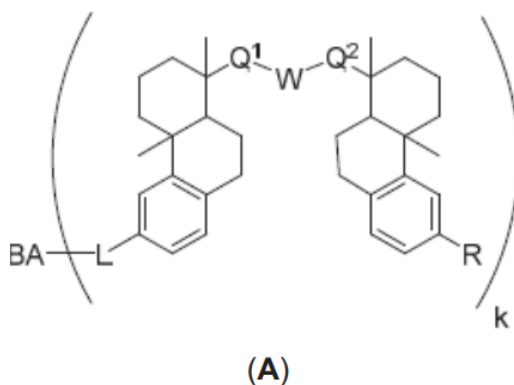
Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Decisión 486 de 2000 sobre modificaciones a solicitudes en trámite y por el numeral 2° del artículo 87 de la Ley 1437 de 2011 sobre la firmeza de los actos administrativos, esta Oficina procede a verificar el cumplimiento de los requisitos para la aceptación a trámite del capítulo reivindicatorio allegado a trámite durante la etapa de recurso.

- **Del objeto de la solicitud y la materia reclamada en la modificación**

Frente a la modificación esta Oficina considera que con la presentación del nuevo pliego reivindicatorio se modifica significativamente el alcance de la reclamación en la categoría de producto, **reivindicando materia que no había sido objeto de examen de patentabilidad durante el trámite administrativo**, de la siguiente manera:

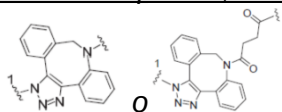
"1. Un compuesto de Fórmula A



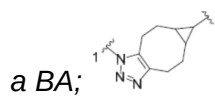
o una sal o forma estereoisomérica farmacéuticamente aceptable de este, que se caracteriza porque

L es **X-Y-Z**, que se caracteriza porque **X** es **-NH-** u **-O-**;

un di o tripéptido, p-aminobencilo (PAB) o p-aminobencilcarbonilo (PABC), alcoamina, ketoxamina, carbonato o fosfonato, PEGn, -C(O)-, alquileo, alquilo, heteroalquilo, alquenilo o heteroalquenilo, ácido sulfónico o ciclodextrina; y Z es

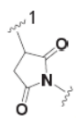


o el regioisómero triazolilo, que se caracteriza porque  es el enlace



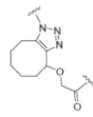
a BA; , que se caracteriza porque  es el enlace a BA; , o el regioisómero

triazolilo, que se caracteriza porque  es el enlace a BA



, que se caracteriza porque  es el enlace a la cisteína de BA; que se caracteriza

porque  es el enlace a la lisina de BA; o ,



o el regioisómero triazolilo, que se caracteriza porque  es el enlace a BA;

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

***BA** es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que se selecciona de entr anti-MSR1, anti-HER2 y anti-PRLR;*

***k** es un número entero de uno a treinta;*

*cada uno de **Q**¹ y **Q**² es independientemente –CH₂–, –C(O)–, –C(H)(OH)–, o –C(OH)₂;*

***W** es –CH₂–, –N(H)–, u –O–;*

***R** es independientemente hidrógeno, –OH, u –OP(O)(OR⁶)(OH);*

*cada **R**⁶ es, independientemente en cada caso, hidrógeno, un residuo de aminoácido seleccionado de entre residuos de arginina, histidina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, tirosina, valina, ornitina, selenocisteína y homoglicina, un péptido seleccionado de entre la combinación de dos o más residuos de arginina, histidina, lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, serina, treonina, asparagina, glutamina, cisteína, glicina, prolina, alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptófano, residuos de tirosina, valina, ornitina, selenocisteína y homoglicina o C1-20 alquilo; y*

*cada **n** es un número entero de cero a ocho”.*

En donde las reivindicaciones dependientes 2 a 38 reclaman modalidades particulares del conjugado fármaco-anticuerpo definido en la reivindicación 1.

– **De la divulgación y sustento técnico de la materia reclamada en la etapa de recurso**

Al verificar la memoria descriptiva de la solicitud originalmente presentada, esta Oficina observa que las definiciones ahora incluidas en la Reivindicación 1 se encuentran divulgadas en la Descripción originalmente allegada, particularmente en la Descripción detallada y los ejemplos presentados.

En virtud de lo expuesto, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso - contrario a lo pretendido por la sociedad Opositora-, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, fue presentado durante el trámite de la solicitud y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias, según el recibo N° 157491 del 09 de marzo de 2023.

- **De los requisitos de la modificación**

En relación con las modificaciones, el Tribunal Andino de Justicia ha precisado que:

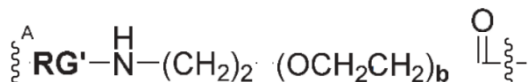
“De un análisis integral de las normas que regulan la solicitud de patente de invención se desprende que las modificaciones deben contar con los requisitos del objeto modificado. Por ejemplo, si se modifican las reivindicaciones estas deben cumplir con el principio de

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

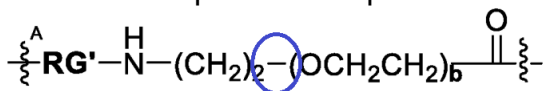
En virtud del objeto y alcance de las modificaciones aportadas con el recurso, esta instancia realizó una primera aproximación al cumplimiento de los requisitos señalados por el Tribunal Andino de Justicia, en particular, su claridad, concisión y unidad de invención, considerando que de conformidad con lo expuesto en el Decreto 4886 de 2011 la competencia del examen sustantivo sobre la patentabilidad de la invención es exclusiva de la Dirección de Nuevas Creaciones y que, por otra parte, es obligatoria la notificación al solicitante si como consecuencia del informe preliminar sobre la patentabilidad de la invención se plantean nuevos temas, punto o elementos nuevos o diversos a los contenidos en la decisión⁴, lo anterior en virtud del principio de contradicción y defensa como parte de las garantías del debido proceso administrativo.

De acuerdo con el artículo 30 de la Decisión 486 las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. El análisis relacionado con la claridad del pliego reivindicatorio tiene que ver con la caracterización de los sustituyentes variables que se relacionan a continuación:

- el radical “Y” que hace parte del enlazador “L” y forma parte integral de la estructura química del fármaco con núcleo de bis-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno, en particular, sobre la posición 2, no se encuentra caracterizado dentro de la fórmula A consignada en la reivindicación independiente 1.
- En la reivindicación 3 la fórmula del espaciador **SP1** está definida como:



Sin embargo, de acuerdo con el capítulo descriptivo inicial correspondería a:



Como consecuencia de lo anterior, esta instancia encuentra necesario revocar la decisión y, en su lugar, remitir el expediente a la etapa procedimental correspondiente con el propósito de que se analicen las cuestiones puntuales relativas a los aspectos de claridad, en el caso de la modificación propuesta en la etapa de recurso, por tratarse de un objeto que no ha sido sometido al examen integral sobre la patentabilidad de la invención.

En relación con el requisito de unidad de invención, esta Superintendencia había señalado que la solicitud comprendía al menos cuatro conceptos inventivos no

³ Proceso 55-IP-2015. M.P. Gustavo García Brito. Pp. 8 y 9.

⁴ Proceso 273-IP-2019. M.P. Luis Rafael Vergara Quintero. Numeral 3.14. P. 10.

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

relacionados entre sí, en particular, en el Oficio N° 11899 se refirió al conjugado fármaco – anticuerpo, y se indicó que el examen sobre la patentabilidad de la invención se circunscribía a la materia correspondiente al primer grupo inventivo, es decir, exclusivamente de cara a establecer la patentabilidad de los compuestos de fórmula (I) definidos en la reivindicación independiente 1.

No obstante lo anterior, dado que ante una objeción elevada en los términos del artículo 25 de la Decisión 486, la sociedad solicitante puede limitar la invención a un grupo inventivo en particular, una vez revisado el nuevo juego de reivindicaciones presentado en la instancia del recurso se advierte que el concepto común que se define en el nuevo pliego reivindicatorio propuesto para estudio corresponde al compuesto de fórmula (A), el cual se había caracterizado en la antigua reivindicación 29 del pliego reivindicatorio allegado el 01 de marzo de 2022 y que pasó a ser la reivindicación 28 del pliego finalmente evaluado por la Superintendencia al decidir desfavorablemente sobre la patentabilidad de la invención, esto es el conjugado fármaco-anticuerpo, frente al cual no se realizó un estudio preliminar sobre su patentabilidad.

De conformidad con lo expuesto resulta necesario devolver el trámite a la etapa de procedimiento correspondiente al examen de patentabilidad, con el propósito de que se evalúe la invención, por tratarse de elementos nuevos frente a los cuales, resulta obligatoria la notificación a la sociedad solicitante para salvaguardar el derecho de contradicción⁵.

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo no divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada, por lo tanto, no es posible derivar sus características esenciales cumpliendo así con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: US2003125357 -D1- y “Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design” -D3-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 18 de mayo de 2017.

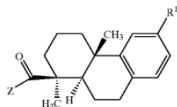
- Estado de la técnica más cercano a la invención

El documento D1 revela una serie de compuestos de fórmula (I) útiles para el tratamiento de dislipidemias, al ser agonista del receptor de hígado X (LXR) (Párr. [0005]), caracterizados por que presentan la siguiente estructura:

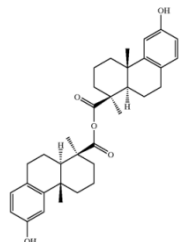
⁵ Ídem Proceso 273-IP-2019. Numeral 3.15. P. 10

Resolución N° 34299

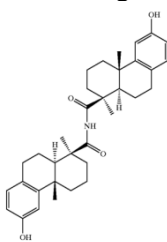
Ref. Expediente N° NC2019/0014286



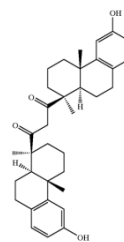
Adicional a ello, el antecedente enseña los siguientes compuestos:



(Ej. 10)



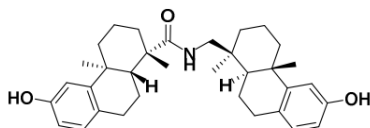
(Ej. 11)



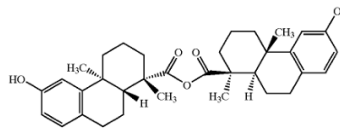
(Ej. 13)

- anhídrido (4 β .5 α)-12-(hidroxi)-podocarpa-8,11,13-trien-16-oico (Ej. 10),
- (4 β .5 α)-12-hidroxi-N-(4 β .5 α)-12-hidroxi-16-oxopodocarpa-8,11,13-trien-16-il) podocarpa-8,11,13-trien-16-amida (Ej. 11),
- 1,1-bis(4 β .5 α)-12-(benziloxi)-16-oxopodocarpa-8,11,13-trien-16-yil)metano (Ej. 13),

Y además desarrolla las siguientes fórmulas estructurales:



(Tabla 1 compuesto (e) ; Reivindicación 9)



(Tabla 2 compuesto (a) ; Reivindicación 26)

Es decir, aunque el documento D1 revela una parte de la molécula correspondiente al fármaco, el cual, hace parte integral del conjugado reclamado (compuesto **9a** de la solicitud), el documento es silencioso respecto de la macromolécula que resulta al unir el fármaco al anticuerpo, a través de un enlace covalente, por lo que resulta necesario reformular la búsqueda de antecedentes en función de la estructura de fórmula A ahora reivindicada.

- **Diferencia entre la invención y el documento más cercano**

Tal y como se deduce del párrafo anterior las diferencias entre los conjugados ahora reclamados en la solicitud y la materia revelada en el documento D1 consisten tanto en la estructura del grupo enlazador (**L**) como en el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno (**BA**) -además de las definiciones particulares para cada uno de estos dos sustituyentes dentro de la estructura Markush -.

- **Efecto técnico asociado a la diferencia**

Sobre este particular esta instancia encuentra que el efecto técnico asociado a las diferencias entre la materia reclamada y la revelada en el documento D1 se limitan al aumento en el valor de EC₅₀ desde 50 pM (ver conjugado **H1H21234N-N297Q-LP8**) a 150 pM (ver compuesto **9d**) preservando el flujo de salida de colesterol en la prueba de activación de eflujo de colesterol en las células THP-1, de acuerdo con la tabla 15 y las pruebas técnicas aportadas (Ej. 73; párr. [00599]), así:

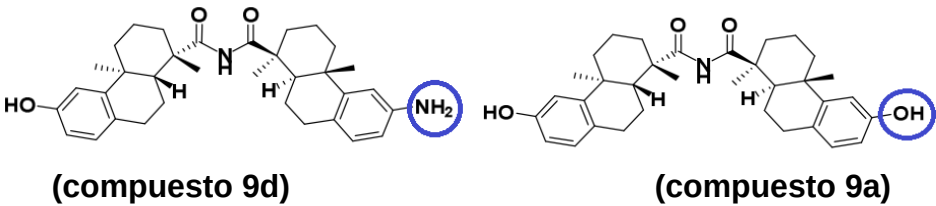
Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

Tabla 15. Activación del flujo de salida de colesterol por conjugados de anticuerpos-LXR y comparadores

Moléculaprobada	Activación de eflujo de colesterol EC ₅₀ (M)	Eflujomáximo (%)
9d	1.5E-10	36.7
H1H21234N-N297Q-LP8	5.0E-11	36.7
Control isotipo-N297Q-LP8	> 6.4E-8	30.3
H1H21234N-N297Q	N/A	18.7

En este punto es oportuno aclarar que el compuesto **9d** de la solicitud (1S,4aS,10aR)-N-[(1S,4aS,10aR)-6-amino-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carbonil]-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxamida, **aunque no tiene equivalente técnico en el antecedente D1, si lo tiene el compuesto 9a, conocido en el antecedente D1 como (1S,4aS,10aR)-6-Hidroxi-N-((1S,4aS,10aR)-6-hidroxi-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carbonil)-1,4a-dimetil-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno-1-carboxamida.** Por lo que para los efectos de la valoración del efecto técnico atribuible a las diferencias entre el fármaco y su conjugado consideramos equivalentes técnicos el compuesto **9d** (valorado en la solicitud) y el compuesto **9a** (revelado tanto en la solicitud como en el antecedente), así:



Además, el compuesto **9d** presenta una unión libre de células y actividad funcional a base de células a las 48 horas con una EC₅₀ entre 10 nM y 1 nM, logrando una **activación completa** de células THP1/LXR-Luc (tabla 8; Ver compuesto **9d**) de manera que sus conjugados anti Her2 logran una **activación completa** (tabla 10; Ver conjugado **Anti Her2-LP8**), pero con una EC₅₀ mayor como se muestra a continuación:

Tabla 8. Unión libre de células y actividad funcional a base de células a las 48

Comp #	horas		Activación de células THP1/LXR-Luc	
	LXRα IC ₅₀	LXRβ IC ₅₀	Veces de activación	EC ₅₀ (nM)
9a	+++	+++	Activación completa	+++
9b	+++	+++	Activación completa	+++
9c	++	+++	Activación completa	++
9d	+++	+++	Activación completa	++++
9e	+++	+++	Activación completa	+++
9f	+++	+++	Activación completa	+++
9h	++++	++++	Activación completa	++++
9i	+++	+++	Activación parcial	++
9j	+++	+++	Activación completa	++++
9k	++	+++	Activación completa	+++
9l	++	++	Activación completa	+++
9m	++	+++	Activación completa	+++
9n	++	+++	Activación completa	++++
9o	++	+++	Activación completa	++++
9p	++	+++	Activación completa	+++
9q	+++	+++	Activación completa	++
9r	+++	+++	Activación completa	++
9t	+	+	Activación parcial	++
9u	++	++	Activación parcial	+++
17b	++	+++	Activación completa	++
17c	+	+++	Activación completa	++++
31	+++	+++	Activación parcial	++
GW3965	+++	+++	Activación completa	+
T0901317	++++	+++	Activación completa	++

IC₅₀: ++++: ≤ 1 nM; +++: ≤10 nM> 1 nM; ++: ≤100 nM> 10 nM; +:>100nM. NT: no

Tabla 10. Activación en el ensayo THP1/LXR-Luc/Her2 por agonistas de LXR y

Molécula	ncADCs			
	48 horas		72 horas	
	Nivel de activación	EC ₅₀	Nivel de activación	EC ₅₀ (nM)
Anti Her2-LP2	Activación completa	8.3E-10	Activación completa	8.0E-10
Isotype control-LP2	Activación parcial	NA	Activación parcial	NA
Anti Her2-LP3	Activación completa	5.1E-10	Activación completa	4.6E-10
Isotype control-LP3	Sin activación	NA	Sin activación	NA
Anti Her2-LP4	Activación completa	6.0E-10	Activación completa	5.5E-10
Isotype control-LP4	Activación parcial	5.7E-08	Activación parcial	3.8E-08
Anti Her2-LP5	Activación completa	5.5E-10	Activación completa	5.7E-10
Isotype control-LP5	Sin activación	NA	Sin activación	NA
Anti Her2-LP8	Activación completa	6.5E-10	Activación completa	7.0E-10
Isotype control-LP8	Sin activación	NA	Sin activación	NA



Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

- Problema técnico objetivo

Por lo que el problema técnico objetivo de la solicitud se puede replantear en función de los resultados de la búsqueda así: ¿Cómo modificar los compuestos revelados en el documento D1 para disminuir el valor de EC_{50} en la prueba de activación de eflujo de colesterol en las células THP-1, preservando el flujo de salida de colesterol?

- Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Ahora bien, dado que el documento complementario D3 revela la utilidad de los reemplazos bioisostéricos como un enfoque usado en la farmacia química 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, para una mejor comprensión del farmacóforo y de la fisicoquímica de las estructuras para encontrar agentes clínicos potenciales, esta Oficina no encuentra sugerencia o motivación razonable alguna en sus enseñanzas respecto de la elaboración de un conjugado fármaco-anticuerpo según las características esenciales definidas bajo la estructura Markush, por lo que ni el objeto evaluado inicialmente ni el propuesto con la modificación resultaría obvio a partir de sus enseñanzas.

Del examen de patentabilidad

Sobre este particular, esta instancia encuentra que tal y como lo reconoce la sociedad Opositora debido a la modificación al pliego reivindicatorio allegada junto con el escrito del recurso de reposición es necesario un nuevo examen para evaluar la patentabilidad de la materia ahora reclamada por tratarse de una molécula bis-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahidrofenantreno enlazada de forma covalente a una estructura de anticuerpo. En este sentido, será necesario continuar con el examen de patentabilidad, previo al requerimiento del pago de la tasa correspondiente, por tratarse de un objeto que no ha sido sometido a búsqueda y examen, de conformidad con lo previsto en el procedimiento señalado por el numeral 1.2.2.3.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Revocar la Resolución N° 875 de 23 de enero de 2023, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación titulada: "COMPUESTOS DERIVADOS DE BIS-OCTAHIDROFENANTRENO CARBOXAMIDAS Y SUS CONJUGADOS PROTEICOS COMO MODULADORES LXR", de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Remitir el trámite a la Dirección de Nuevas Creaciones con el fin de disponer la continuación del trámite, que para todos los efectos legales es el examen de fondo de la solicitud, considerando para ello la modificación allegada con el radicado bajo el N° NC2023/0002891 del 09 de marzo de 2023.

Resolución N° 34299

Ref. Expediente N° NC2019/0014286

ARTÍCULO 3. Notificar el contenido de la presente Resolución a REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. en calidad de solicitante y a LABORATORIOS LEGRAND S.A, en calidad de opositora, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 27 de junio de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.06.27
17:02:52 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.