

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Señores
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ENLAZADORES SIN RASTRO Y CONJUGADOS DE PROTEÍNAS DE LOS MISMOS”.

NUMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2020/012798.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 8 de enero de 2020.

PRIORIDAD: US 16/243,02 de 8 de enero de 2019.

PCT/US2019/012786 de 8 de enero de 2019.

US 62/872,229 del 9 de julio de 2019.

US 62/937,721 del 19 de noviembre de 2019.

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:

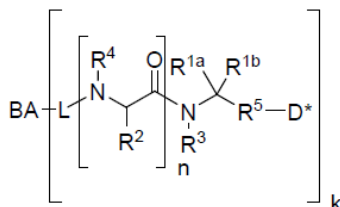
1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 13 de febrero de 2025 bajo el número NC2021/0010315, 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 proporcionar enlazadores sin rastro y sus conjugados de proteínas (compuestos conjugados), y métodos para tratar una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen la administración de compuestos o cargas útiles mediante enlazador-cargas útiles sin rastro y sus conjugados de proteínas.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un compuesto que presenta la siguiente estructura:



Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado 13 de febrero de 2025.

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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0010315 el 13 de febrero de 2025 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: "COMPUESTOS QUE COMPRENDEN UN CONJUGADO DE UN ANTICUERPO, UN ENLAZADOR SIN RASTRO Y UN ESTEROIDE O GLUCOCORTICOIDE".

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. (...)"

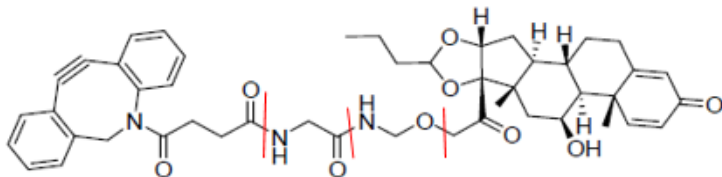
Esta oficina informa que:

El capítulo reivindicatorio no es claro porque:

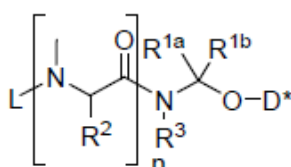
- Presenta una excesiva complejidad, toda vez que se busca proteger más de 18 estructuras Markush al parecer diferentes o con definiciones diferentes en múltiples reivindicaciones, lo cual dificulta determinar el alcance de la invención que se busca proteger. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.
- Menciona una serie de fórmulas Markush y compuestos sin enumerar o identificar, lo cual entorpece la identificación de cada uno de ellos, por lo tanto, se requiere enumerarlos adecuadamente.
- La reivindicación 9 menciona los radicales z y k, sin embargo, solamente define a z.
- La reivindicación 74 enseña el compuesto

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

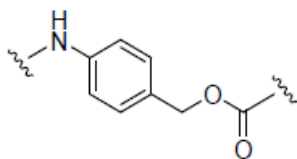
Ref. Expediente N° NC2021/0010315



que depende de la reivindicación 73, la cual depende de la reivindicación 72 y la 72 depende de la reivindicación 31 que muestra la siguiente fórmula Markush:

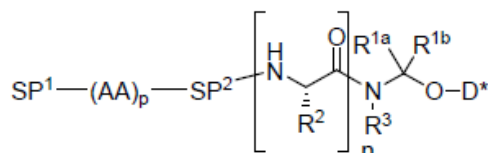


, donde “L es un enlazador que tiene la siguiente estructura SP1-(AA)_p-SP2 en donde SP1 está ausente o comprende un resto reactivo con un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo; SP2 está ausente o

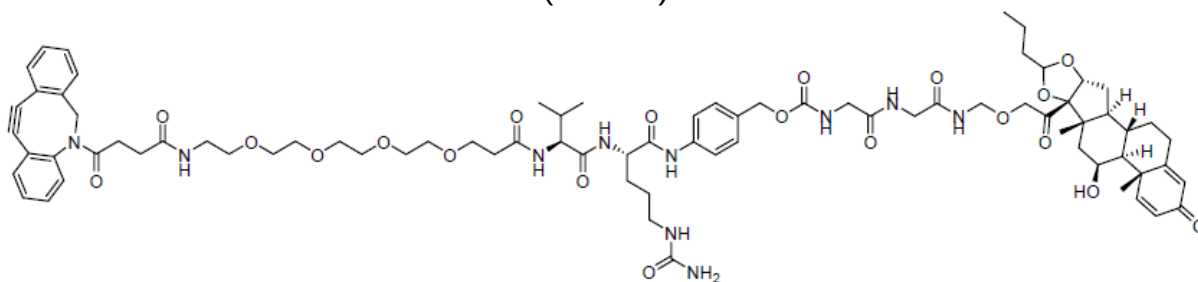


comprende cada AA es un residuo de aminoácido; p es un número entero de uno a diez”, lo cual no coincide con la estructura reclamada en la reivindicación 74.

- Los compuestos de la reivindicación 55 que dependen de la reivindicación 40, no coinciden en sus estructuras, como se muestra a continuación:



(reiv. 40)



(reiv. 55).

Lo anteriormente expuesto ocurre a lo largo de las reivindicaciones.

- Las reivindicaciones independientes 2, 4 y 30 tienen todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1, por lo cual es necesario dejar la dependencia.

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las definiciones de las fórmulas Markush y sus radicales abarcan una amplia variabilidad estructural, lo que da pie a compuestos que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud, generando que se incremente de forma considerable su complejidad y, por lo tanto, no permite establecer

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

el real alcance de lo que se protege; se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que ha sido sintetizados o probados.

Asimismo, se resalta que no existe evidencia de que todos los compuestos reivindicados conserven el mismo potencial terapéutico, en las páginas 640 a 657 se encuentran 19 compuestos de los cuales 1 compuesto (Q1L1-PIII-1) presenta buena solubilidad, buena estabilidad química y que al unirlo a un anticuerpo es el que libera mayor carga útil (fármaco) en el punto deseado (ver páginas 658 a 663, 665 a 670 y 683 a 684). Se sugiere restringir a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Adicionalmente, se le recuerda al Solicitante que un compuesto debe caracterizarse por su estructura química y/o molecular, por lo tanto, no es correcto caracterizar partes de la estructura del compuesto con frases como BA es un agente de unión, L es un enlazador, D* es un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio..., D* es un residuo de un esteroide; entre otros, por lo tanto, se requiere definir cada componente de la estructura correctamente.

El capítulo reivindicatorio contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes que repiten información y protegen básicamente la misma materia. En consecuencia, todas ellas son confusas y presentan el mismo alcance, por lo cual el capítulo carece de concisión.

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

4.3. Descripción

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 no presenta evidencia de compuestos útiles con todas las múltiples alternativas que menciona en las reivindicaciones. Al respecto, esta Oficina se permite a manera de ejemplo el mencionar un solo caso dentro de muchos encontrados: a lo largo del capítulo descriptivo no se encuentra el desarrollo de un compuesto conjugado donde R5 sea S o que tenga la estructura de la reivindicación 18, al observar la descripción se evidencian 19 compuestos (págs. 640 a 657), de los cuales solamente 8 compuestos (Q1L1-PI, Q2L1-P11-1, Q1L1-P11-6, Q1L1-P11-7, Q1L1-P11-8, Q1L1-P11-9, Q2L6-P11-9 y Q2L7-P11-1) presentan una solubilidad mayor a 1 mg/mL (ver páginas 658 a 663); 5 compuestos (Q1L1-P11-1, Q1L1-P11-11, Q1L1-P11-12, Q1L7-P11-1 y Q1L6-P11-13) son estables a diferentes pH (páginas 665 a 670); y finalmente 1 compuesto (Q1L1-PIII-1) que al unirlo al anticuerpo H1H21234N-N297 es el que libera la mayor carga útil (fármaco) en el punto deseado, liberando 725 nM (páginas 683 a 684).

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, en caso de realizar una modificación, esta no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

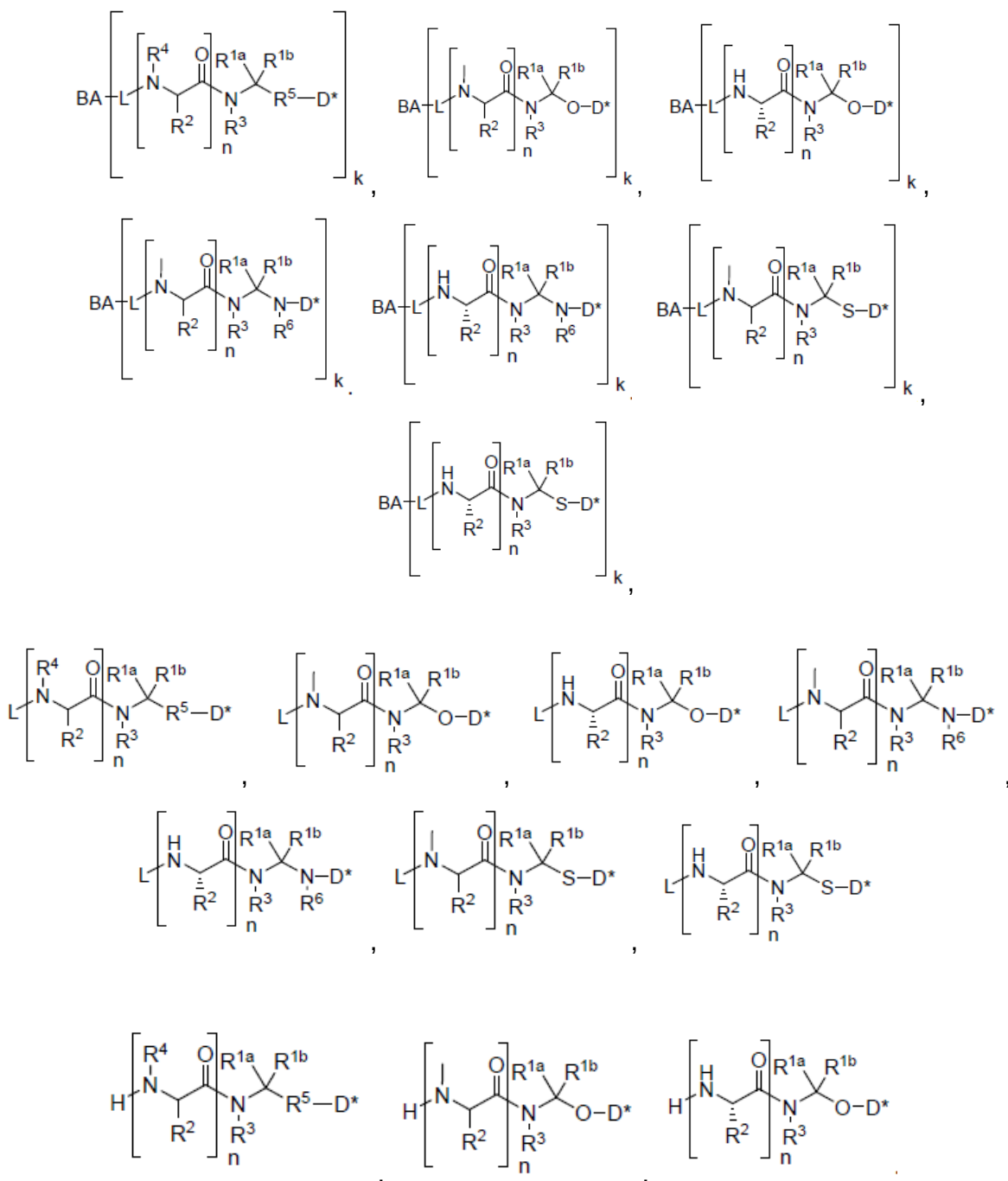
Ref. Expediente N° NC2021/0010315

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 es un compuesto conjugado, y dado que este se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en los documentos WO2018213077, NC2020/0009644 y WO2018/089373, la solicitud carece de unidad de invención debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que sean comunes a todas las invenciones.

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

Grupo inventivo 1: Un compuesto que tiene la estructura:

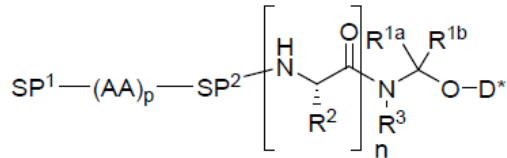


y una composición farmacéutica que lo comprende (Reivindicaciones 1 a 9, 11 a 19, 30 a 39, 72 a 83 y 87 a 129).

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Grupo inventivo 2: Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



(Reivindicaciones 10, 20 a 29, 40 a 71 y 84 a 86).

Cabe anotar que, como se mencionó el capítulo reivindicatorio no es claro (ver ítem. 4.2) porque la dependencia de los compuestos seleccionados no coincide con las reivindicaciones de las formulas Markush a las que dependen, por lo que, esta Oficina encuentra que algunas reivindicaciones del grupo inventivo 2 se traslapan con las del grupo 1.

De acuerdo con lo anterior, se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Así mismo, se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones. En este último caso, de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado en este Oficio, se aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad.

Por consiguiente, la presente búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad fueron realizados para el primer grupo inventivo citado.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Dado que la mayoría del contenido del capítulo reivindicatorio no corresponde con el de las primeras prioridades invocadas US 16/243,02 del 8 de enero de 2019 y PCT/US2019/012786 del 8 de enero de 2019, ya que no se mencionan las características de las fórmulas Markush, ni la mayoría de los compuestos, se tendrán presentes únicamente las características técnicas encontradas en dicha solicitud de prioridad.

A manera de ejemplo, las formulas Markush difieren notablemente como se muestra a continuación:

Reivindicaciones actuales	US 16/243,02 8 de enero de 2019	PCT/US2019/012786 8 de enero de 2019

Asimismo, es importante mencionar que:

- La fecha para determinar el estado de la técnica de las reivindicaciones donde se mencionan los compuestos de fórmula Markush, los compuestos de las

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

reivindicaciones 8 a 95, 97 a 121 y 124 a 128, los conjugados de las reivindicaciones 122 a 123 y la composición de la reivindicación 129, es del 9 de julio de 2019 que corresponde a la solicitud de prioridad US 62/872,229.

- La fecha para determinar el estado de la técnica de las reivindicaciones donde se mencionan los compuestos de las páginas 19 (reiv. 9), 84 (reiv. 74), entre otros, es del 19 de noviembre de 2019 que corresponde a la solicitud de prioridad US 62/937,721.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de enero de 2019, 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 prioridad	Fecha de publicación
D4	WO2018213077	“Cyclodextrin protein drug conjugates”	-----	22 de noviembre de 2018
D5	NC2020/0009644	“Esteroides y conjugados de anticuerpos de los mismos”	08 de enero de 2018	-----
D6	WO2018/089373	“Steroids and protein-conjugates thereof”	-----	17 de mayo de 2018

D4¹ enseña compuestos, composiciones, conjugados y métodos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones tales como, entre otras, enfermedades proliferativas (Resumen).

D5² enseña compuestos conjugados de esteroides proteicos que son útiles, por ejemplo, para la administración de glucocorticoides (GCs) a células específicas (Resumen).

D6³ muestra compuestos conjugados de esteroides proteicos que son útiles, por ejemplo, para la administración específica de glucocorticoides (GC) a las células. (Resumen).

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. Novedad

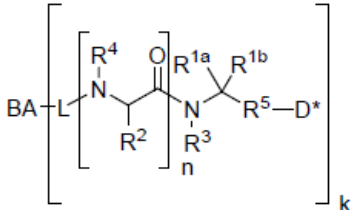
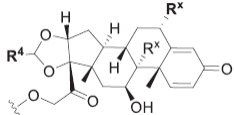
Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2021/0010315 del 22 de agosto de 2024) refiere a: “Un compuesto (...)”. A continuación, se presenta la

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/b0/7e/2d/2fc71510b3d4fe/WO2018213077A1.pdf>
²<https://sipi.sic.gov.co/sipi/Extra/IP/Mutual/Browse.aspx?sid=638756404500746313>
³<https://patentimages.storage.googleapis.com/a4/7a/f1/3679c6923f0f12/WO2018089373A2.pdf>

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

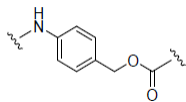
Ref. Expediente N° NC2021/0010315

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

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5
Un compuesto caracterizado porque comprende:	Un compuesto caracterizado porque comprende: (Pág. 3, párr. [0007])
La siguiente estructura	La siguiente estructura:
	BA-(L-SP-D) _z Donde: SP es -C(O)-N(C1-6alquil)-C1-C10-alquilen- X1b- Donde: (pág. 65, líneas 1, 12 y 13)
Donde:	
L es un enlazador;	L es un enlazador; (Pág. 65, lín. 13)
BA es un agente de unión;	BA es un agente de unión; (Pág. 68, lín. 15)
R1a y R1b son H, alquilo C1-C20, entre otros;	SP comprende H y alquilo; (Pág. 65, líneas 12 y 13)
R2 es H, alquilen-1,6, entre otros;	Es alquilo C1-6; (Pág. 65, líneas 12 y 13)
R3 es hidrógeno, alquilo C1-C20, entre otros;	Es H; (Pág. 65, líneas 12 y 13)
R4 es hidrógeno o alquilo C1-C20;	Es H; (Pág. 160, ej. 13)
R5 es oxígeno, NR6 o azufre; R6 es hidrógeno o alquilo C1-C20;	Es -O-; (Pág. 65, lín. 6)
D* es un residuo de un compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo, amino o tiol;	D se selecciona de  (compuesto antiinflamatorio que comprende hidroxilo, entre otros) (Pág. 65, lín. 6)
n es cero, uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis; y	Es 1; (Pág. 65, líneas 12 y 13)
k es un número entero de uno a treinta.	z es un número entero de uno a treinta. (Pág. 68, lín. 12)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva.

Adicionalmente, D5 menciona que:

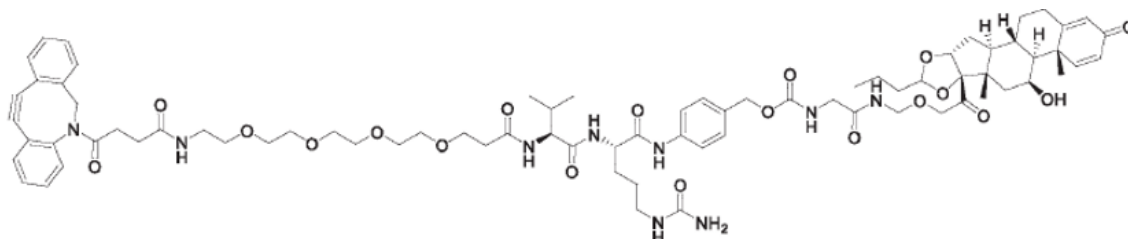


- El enlazador L puede comprender , entre otros.
- BA es un anticuerpo seleccionado de transglutaminasa o un fragmento de uno o más residuos de glutamina; la conjugación también puede ser en dos residuos de Q295.
- El compuesto LP9



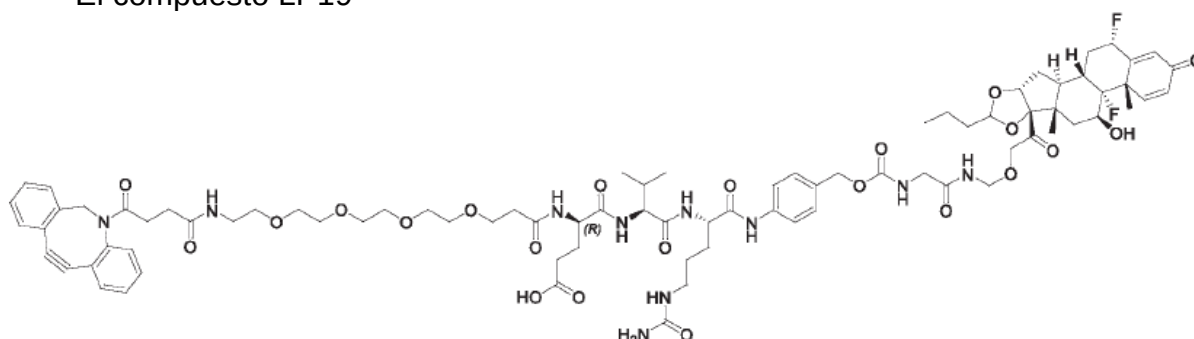
Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315



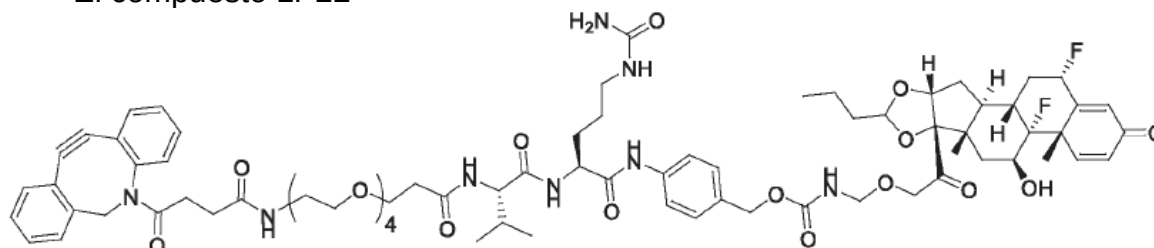
(compuesto L1-PII-1 de la reiv. 34 o segundo compuesto de la reiv. 55).

- Asimismo, enseña un método para preparar un conjugado de anticuerpo-fármaco, que comprende poner en contacto un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo con un compuesto.
- El compuesto LP19



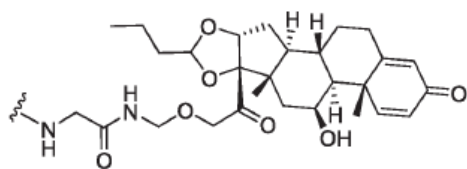
(ultimo compuesto reclamado en la reivindicación 55).

- El compuesto LP22



(primer compuesto reclamado en la reivindicación 80)

- Un conjugado anticuerpo-fármaco que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde dicho anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se conjuga con un compuesto que se selecciona de:



primer compuesto de la página 130 (segundo compuesto reclamado en la reivindicación 123).

- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(pág. 64, párr. [0062]; pág. 93, lín. 16; pág. 130, lín. 1; pág. 142, lín. 16; pág. 160, líneas 1 a 10; pág. 161, líneas 9 a 10; pág. 201, comp. LP9; pág. 205, comp. LP19 y LP22; pág. 208, párr. [00204]; pág. 253, lín. 18 y pág. 403, lín. 21).

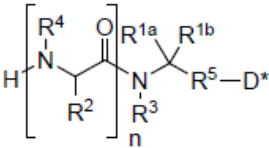
Las reivindicaciones dependientes 5 a 7, 11 a 19, 55, 122, 123 y 129 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

De igual manera, se señala que el compuesto de las reivindicaciones independientes 2, 4 y 30 con sus reivindicaciones dependientes (3, 31 a 39, 72, 73, 75, 76, 78 a 82) no son nuevas, toda vez que, comprenden todas las características técnicas esenciales de la reivindicación 1.

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

La reivindicación independiente 87 (NC2021/0010315 del 22 de agosto de 2024) refiere a: “Un compuesto (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D5
Un compuesto caracterizado porque comprende: La siguiente estructura 	Un compuesto caracterizado porque comprende: (Pág. 3, párr. [0007]) La fórmula (z)

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

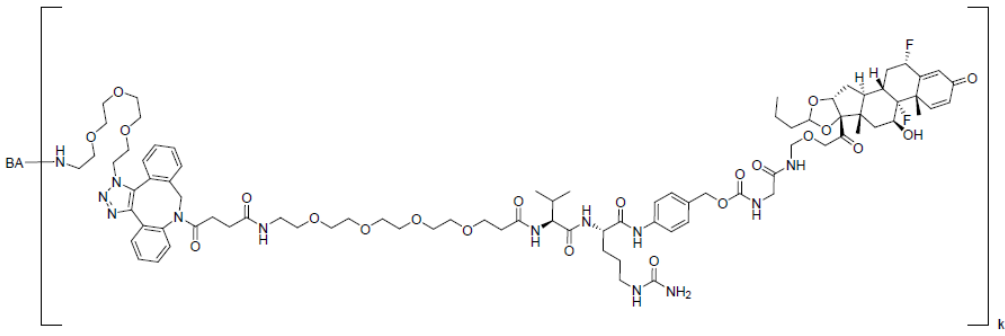
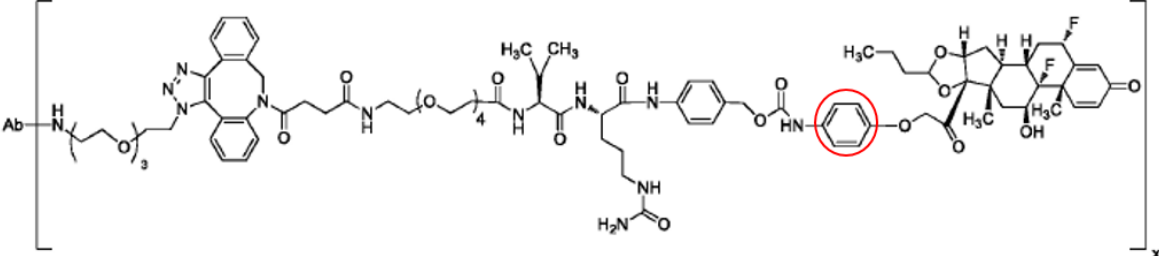
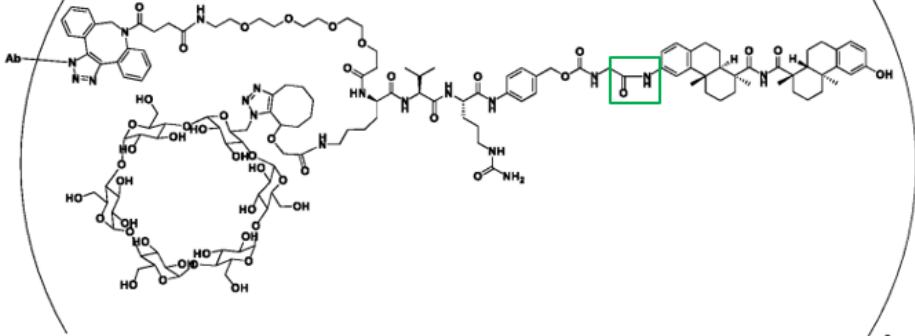
Ref. Expediente N° NC2021/0010315

(pág. 57, líneas 5 a 15; pág. 61, compuestos 103a y 103b).

Las reivindicaciones dependientes 88 a 94, 96 a 104, 107, 108, 110 a 114, 116 a 119, 121 y 124 a 127 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

7.2. 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 8 (NC2021/0010315 del 22 de agosto de 2024) refiere a: “El compuesto (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES
El compuesto seleccionado:  BA-L1-PIII-1 Entre otros.
D6
El compuesto:  (Pág. 113, lín. 6)
D4
El compuesto se selecciona de:  (pág. 95, lín. 3)

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

D6 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 8, ya que divulga un compuesto conjugado de esteroide, que comprenden un agente de unión, una fracción de carga útil unido a un enlazador, donde la carga útil se selecciona de un esteroide (compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo); estos compuestos son útiles para la administración específica de glucocorticoides a las células (Resumen; páginas 76 a 80 y pág. 113, lín. 6).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 8 y el compuesto divulgado en D6, consiste en que comprende el grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$, en vez de fenilo.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$ proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D6, puesto que estos compuestos son útiles para administrar compuestos a células diana específicas y reducen los efectos secundarios debido a uniones de células no diana, donde la $\text{EC}_{50} < 10 \text{ nM}$ en las diferentes células probadas, ya había sido previsto en dicho documento (Resumen, páginas 255 a 259).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conjugado conocido en D6 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?

Sin embargo, el incluir el grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$, ya está divulgado en D4 que se refiere a compuestos conjugados que comprenden un agente de unión, una fracción de carga útil unido a un enlazador que tiene ciclodextrina, donde la carga útil se selecciona de un esteroide o agonista de LXR (compuesto biológicamente activo antiinflamatorio que comprende hidroxilo); estos compuestos son útiles para administrar compuestos a células diana específicas y reducen los efectos secundarios debido a uniones de células no diana (Resumen; reiv. 1; pág. 180, ej. 36; pág. 181, ej. 45 y pág. 268, párr. [00556]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$ del D4 en el compuesto de D6, para así llegar al objeto de la reivindicación 8. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D6 enseña sustituir el H por metilo en el nitrógeno del grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$; muestra que el compuesto puede comprender un solo grupo $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$; una ciclooctina; piperidina (pág. 156, lín. 1; pág. 157, lín. 1; pág. 159, lín. 5 y pág. 184, comp. LP13).

De igual manera, D4 muestra que los compuestos pueden contener más de dos grupos de $-\text{CH}_2\text{-C(O)-NH-}$ (pág. 100, lín. 1; pág. 106, lín 1).

Las reivindicaciones dependientes 9, 50 a 52, 57, 60, 63, 66, 69, 74, 77, 83, 86, 95, 105, 106, 109, 115 y 120 no mencionan alguna característica que, junto con las características de las reivindicaciones independientes, aporte nivel inventivo al compuesto de la reivindicación 8, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

De igual manera, se señala que los compuestos de la reivindicación independiente 128 no son inventivos, toda vez que, el seleccionar a BA de una ciclodextrina, ya está divulgado en D6 (pág. 286) y porque no hay evidencia del efecto logrado por la composición reivindicada.

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D4	WO2018213077	8, 9, 50 a 52, 57, 60, 63, 66, 69, 74, 77, 83, 95, 105, 106, 109, 115, 120 y 128	Nivel inventivo
D5	NC2020/0009644	1 a 7, 11 a 19, 30 a 39, 55, 72, 73, 75, 76, 78 a 82, 87 a 94, 96 a 104, 107, 108, 110 a 114, 116 a 119, 121 a 127 y 129	Novedad
D6	WO2018/089373	8, 9, 50 a 52, 57, 60, 63, 66, 69, 74, 77, 83, 86, 95, 105, 106, 109, 115, 120 y 128	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del solicitante

Frente a las reivindicaciones

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas al capítulo reivindicatorio:

“...Al respecto me permito manifestar que las modificaciones presentadas en esta oportunidad se realizan sin que por ello deba interpretarse que el solicitante acepta de forma alguna las objeciones establecidas en el oficio que se responde y sin perjuicio o renuncia de los derechos del solicitante de buscar la protección de la materia allí contenida en etapas posteriores del trámite...”

...considera importante resaltar que, pese a las afirmaciones del examinador, la tabla de las páginas 7 y 8 del oficio en cuestión demuestra que el examinador fue plenamente capaz de delimitar el alcance de la materia reivindicada y compararla con el estado de la técnica para evaluar su novedad y nivel inventivo.

...el solicitante sostiene que la materia reivindicada se refiere a conjugados anticuerpo-fármaco (ADCs, por sus siglas en inglés). Los ADCs han existido en la literatura química desde aproximadamente 1969. De hecho, el primer ADC aprobado fue en el año 2000. Veinticinco años después, el Solicitante sigue interesado en el desarrollo de compuestos ADC novedosos y con actividad inventiva, como los reivindicados en el presente documento.

...el solicitante desea resaltar que, contrario a lo mencionado por el examinador, los ADCs no son "excesivamente complejos". Como lo comprendería una persona normalmente versada en la materia, un ADC incluye un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, unido directa o indirectamente mediante un enlazador, a un compuesto activo. De este modo, las reivindicaciones actualmente presentadas, que están dirigidas a ADCs, tampoco presentan una excesiva complejidad...

Pese a los argumentos y a la modificación del capítulo reivindicatorio, el 13 de febrero de 2025 bajo el número NC2021/0010315, esta Oficina manifiesta que, no se superan las objeciones de claridad, concisión y falta de sustento de las reivindicaciones (ver ítem 4.2).



Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Es importante aclarar que en ninguna parte del examen de patentabilidad, se ha indicado que los ADCs son excesivamente complejos (como lo manifiesta el Solicitante) para que una persona normalmente versada en la materia los pueda entender, lo que se ha indicado de manera reiterativa es que, la forma en que se ha redactado el capítulo reivindicatorio, donde se reclaman alrededor de 18 fórmulas Markush, con grupos y radicales que no se han definido claramente por su estructura química, entre otros aspectos, es lo que dificulta, establecer el alcance de la materia reclamada. Por otro lado, es necesario indicar, que sí es posible definir de manera clara y concisa los compuestos, con sus respectivos grupos y radicales, toda vez que, en la descripción se encuentran ejemplificados.

“...El Solicitante sostiene que todos los compuestos reivindicados conservan un potencial terapéutico comparable y útil. Además, es importante tener en cuenta que no existe ninguna disposición en las normas locales, o precedente jurídico que requiera que todos los compuestos reivindicados deban mantener exactamente el mismo potencial terapéutico.

Para respaldar esta afirmación, el Solicitante señala los Ejemplos incluidos en la solicitud presentada, los cuales contienen datos relevantes sobre el potencial terapéutico. En particular, el Solicitante dirige la atención de la Oficina al Ejemplo 5, que describe un potencial terapéutico comparable para los ADC reivindicados en un ensayo de reportero de luciferasa GR utilizando células HEK293/MSR1. Asimismo, la Tabla 8 de la solicitud presentada muestra claramente el potencial terapéutico de varios ADC reivindicados a través de los datos de EC50 presentados. Para mayor comodidad, a continuación, se reproduce la Tabla 8 de la solicitud presentada.

Tabla 8: Actividad de los reporteros de GR por ncADC

Artículo de prueba	LP	Carga útil	Líneas celulares			
			HEK293/GRLuc		HEK293/GRLuc/MSR1	
			EC50	S/N	EC50	S/N
H1H21234N-N297Q-L1-PII-1	L1-PII-1	II	>1.00e-07	5.4	6.09e-010	127.7
H1H21234N-N297Q-L1-PIII-1	L1-PIII-1	III	5.06e-08	16.4	9.73e-011	143.2
H1H21234N-N297Q-L2-PIII-1	L2-PIII-1	PIII-1	5.27e-08	6.0	1.84e-010	96.4
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	L3-PIII-1	III	4.76e-08	17.5	8.54e-011	268.8
H1H21234N-N297Q-L4-PIII-1	L4-PIII-1	III	5.14e-08	25.5	1.17e-010	147.8
H1H21234N-N297Q-L5-PIII-1	L5-PIII-1	III	4.17e-08	13.2	1.38e-010	125.3
Isotype Control-N297Q-L1-PII-1	L1-PII-1	II	>1.00e-07	1.1	>1.00e-07	3.8
Isotype Control-N297Q-L1-PIII-1	L1-PIII-1	III	>1.00e-07	17.4	5.02e-08	148.4
Isotype Control-N297Q-L2-PIII-1	L2-PIII-1	PIII-1	>1.00e-07	13.4	5.73e-08	137.3
Isotype Control-N297Q-L3-PIII-1	L3-PIII-1	III	6.44e-08	10.1	5.19e-08	89.3
Isotype Control-N297Q-L4-PIII-1	L4-PIII-1	III	>1.00e-07	8.0	6.39e-08	62.3
Isotype Control-N297Q-L5-PIII-1	L5-PIII-1	III	5.94e-08	16.0	5.23e-08	130.2
H1H21234N-N297Q	--	--	>1.00e-07	1.1	>1.00e-07	1.0



Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Como ejemplo adicional, el Solicitante dirige la atención de la Oficina al Ejemplo 7, que describe un potencial terapéutico comparable para los ADC reivindicados mediante la liberación efectiva de las cargas útiles transportadas por dichos ADC. La Tabla 9 de la solicitud presentada muestra claramente el potencial terapéutico a través de los datos de concentración correspondientes a las cargas útiles liberadas por los ADC reivindicados. Para mayor comodidad, a continuación se reproduce la Tabla 9 de la solicitud presentada.

Tabla 9: Liberación de carga útil

ncADC	Carga útil	Tipo de Carga útil	Tipo de Enlazador	Concentración de carga útil liberada (nM)						
				0	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	24
H1H21234N-N297Q L1-PIII-1	III	Esteroides	vcPAB-gly-NHCH ₂	0	0.0	0.0	3.6	24.1	80.0	164.1
H1H21234N-N297Q-L3-PIII-1	III	Esteroides	GGFG-NHCH ₂	10.1	30.5	32.9	44.9	101	175	345

Como consideración preliminar, el Solicitante sostiene que "Q1L1-PIII-1" no se encuentra en la solicitud tal como se presentó. No obstante, en cuanto a los compuestos Q y los compuestos Q reivindicados, el Solicitante señala que dichos compuestos fueron sometidos a pruebas de solubilidad y que la solicitud presentada contiene datos que demuestran una solubilidad adecuada...

Frente a estos argumentos, esta Oficina reitera, que el capítulo reivindicatorio se ha redactado de manera muy amplia, sin definir de manera concisa la materia reclamada, lo que da pie a compuestos que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud, por mencionar un solo ejemplo, la reivindicación 1 menciona que "D* es un residuo de un compuesto antiinflamatorio biológicamente activo que comprende hidroxilo, amino o tiol seleccionado entre un esteroide y un agonista de LXR o residuos de los mismos", cuando se observa en la descripción, que el compuesto se puede describir de manera inequívoca por su estructura química, esto lo corrobora el Solicitante con las tablas 8 y 9 presentadas en los argumentos, donde presenta 13 compuestos ensayados que se han definido de manera clara y concisa.

Frente a la descripción

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a las objeciones realizadas al capítulo descriptivo:

"... El Solicitante sostiene que las definiciones modificadas de BA, L, R1a, R1b, D y k incluyen una generalización razonable en relación con los compuestos sintetizados y están adecuadamente soportadas en la solicitud tal como se presentó, tal como lo comprendería una persona normalmente versada en la materia. En consecuencia, al menos las reivindicaciones modificadas 1, 2, 4, 30, 87 y 128 son claras, y las reivindicaciones dependientes restantes también lo son en virtud de su dependencia. Cabe destacar que los compuestos Q reivindicados no son ADCs, aunque transporten o incorporen los compuestos de carga útil reivindicados. Los compuestos Q reivindicados son compuestos enlazador-carga útil modificados con grupos solubilizantes, como se explicó anteriormente. Por lo tanto, el Solicitante solicita respetuosamente que se retire la objeción contra las reivindicaciones 1-12, 16-25, 36-42, 45-48, 85, 88, 91, 96-99 y 133-136 por la supuesta falta de descripción suficiente.

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

Ahora bien, en relación con la objeción relacionada con que la memoria descriptiva presentada no divulga la materia inventiva de manera suficientemente clara y completa, el Solicitante discrepa respetuosamente.

Como se mencionó anteriormente, el Solicitante sostiene que la materia inventiva reivindicada, que comprende los ADCs, los enlazadores-carga útil, las cargas útiles y los compuestos Q, se describe de manera clara en la solicitud tal como se presentó. El Solicitante afirma que los Ejemplos incluidos en la memoria descriptiva proporcionan abundantes descripciones habilitantes para la síntesis de los ADCs, enlazadores-carga útil, cargas útiles y compuestos Q reivindicados, todos los cuales incluyen al menos la funcionalidad química $-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5-D^*$, como lo comprendería una persona normalmente versada en la materia. En consecuencia, el Solicitante solicita respetuosamente que se retire la objeción contra la memoria descriptiva por la supuesta falta de descripción suficiente...

Frente a este argumento, se aclara al Solicitante que el capítulo descriptivo de la solicitud, debe divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa. Comparando la materia reclamada con el capítulo descriptivo, no se evidencia el desarrollo de todos los compuestos reclamados con sus múltiples alternativas, y menos que, mantengan la actividad sobre los receptores GR por ncADC, por esta razón, no se supera la objeción por artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

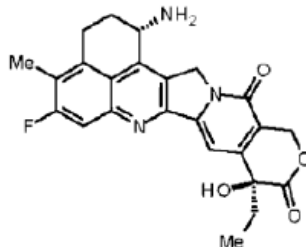
Frente a la unidad de invención

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente a la objeción de unidad de invención:

“Al respecto, el solicitante sostiene que la característica técnica nueva e inventiva presente en todas las reivindicaciones actualmente presentada es el grupo $-N(R3)C(R1a)(R1b)-R5$

WO 2015/155998 ('998)

Este documento divulga Exatecan, que tiene la siguiente estructura química:



Exatecan es un compuesto antineoplásico que actúa mediante la inhibición de la topoisomerasa I. El documento '998 enseña que los ADCs que transportan Exatecan y sus derivados son útiles en el tratamiento de, por ejemplo, el cáncer, a través del uso de un anticuerpo HER3. Además, '998 divulga varios derivados de Exatecan. En particular, en el Ejemplo 12, '998 describe el siguiente derivado de Exatecan y su correspondiente ADC, respectivamente.

... En contraste con '998, las nuevas reivindicaciones 1, 2 y 4 requieren que D^* sea un residuo de un compuesto biológicamente activo con actividad antiinflamatoria.”

WO 2018/213077 ('077)

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

El documento '077 divulga ADCs que contienen ciclodextrina y que transportan esteroides y cargas útiles agonistas de LXR, pero no enseña ni ejemplifica la funcionalidad -NR3CR1aR1b-R5- requerida en las reivindicaciones actualmente presentadas. Además, '077 no proporciona ninguna enseñanza ni sugerencia sobre cómo una persona normalmente versada en la materia podría modificar el contenido divulgado en '998 y/o '077 para llegar a la materia reivindicada que requiere la funcionalidad -NR3CR1aR1b-R5-.

Por lo tanto, el Solicitante sostiene que '077 no subsana las deficiencias de '998. En consecuencia, las reivindicaciones actualmente presentadas, que incluyen la funcionalidad -NR3CR1aR1b-R5-, se diferencian y abarcan el siguiente concepto común: -NR3CR1aR1b-R5- que es inventivo a la luz de '998 y/o '077.

En otras palabras, el solicitante sostiene que el examinador no ha demostrado que una o más de las referencias citadas, ya sea de manera individual o en combinación, enseñen cada una de las limitaciones del concepto común presente en todas las reivindicaciones independientes. En consecuencia, los conjugados actualmente reivindicados también comparten una característica técnica común que define una contribución sobre el estado de la técnica, cumpliendo así el requisito de Unidad de invención establecido en el Art. 25 de la Decisión 486...

Dados los argumentos del Solicitante, esta Oficina indica que, se mantiene la objeción de falta de unidad de invención en lo reclamado, toda vez que, se reclaman 18 estructuras Markush, sin características técnicas nuevas e inventivas que sean comunes a los documentos del estado de la técnica mencionados, sin embargo, para dar mayor claridad al examen de patentabilidad, no se tendrá presente lo divulgado por D1, y se añaden D5 NC2020/0009644 y D6 WO2018/089373 (ver ítem 5).

Frente al nivel inventivo

El Solicitante presenta los siguientes argumentos frente al nivel inventivo de la solicitud:

“...En primer lugar, como se discutió en la sección sobre la unidad de invención, el Solicitante sostiene que la Oficina no ha demostrado que una o más referencias citadas, ya sea individualmente o en combinación, enseñen cada una de las limitaciones de las reivindicaciones. D4 y D1 no divulgan la estructura -NR3CR1aR1b-R5-D en la posición requerida según lo reivindicado.*

En segundo lugar, el Solicitante sostiene que la Oficina no ha demostrado la existencia de una enseñanza o sugerencia en las referencias citadas que llevaría a una persona normalmente versada en la materia a modificar el contenido de las referencias citadas para llegar a cada una de las limitaciones de la materia reivindicada. D4 no divulga la estructura -NR3CR1aR1b-R5-D según lo reivindicado. En consecuencia, D4 no podría utilizarse para enseñar o sugerir cómo modificar la posición de la estructura -NR3CR1aR1b-R5-D* en vista de D1. Alternativamente, aunque D1 divulga un hemiaminal, este no se encuentra en la posición requerida para la estructura -NR3CR1aR1b-R5-D* según lo reivindicado. Dado que D4 no enseña la estructura -NR3CR1aR1b-R5-D*, no podría sugerir su reubicación en la materia reivindicada en el presente documento”.*

Dados los argumentos del Solicitante y la modificación al capítulo reivindicatorio, esta Oficina manifiesta que, para dar mayor claridad al examen de patentabilidad, no se tendrá

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

en cuenta las enseñanzas de D1 y se añaden los documentos D5 NC2020/0009644 y D6 WO2018/089373 que afectan la novedad y el nivel inventivo de la solicitud (ver ítems 7.1 y 7.2).

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.



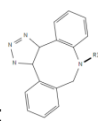
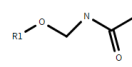
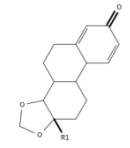
Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2021/0010315				1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2020/012798				8 de enero de 2020							
Fecha de determinación estado de la técnica						Prioridad		Presentación			
8 de enero de 2019						X					
Solicitante											
REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				10, 20 a 29, 40 a 71 y 84 a 86	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 9, 11 a 19, 30 a 39, 72 a 83 y 87 a 129
Palabras clave utilizadas	   Por estructura: subestructures, Por palabras: conjugate, antibody, drug, steroid, glucocortic*, specific target cell*.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07J 41/00, C07J 43/00, C07J 71/00, C08B 37/16
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2020/0009644	8/01/2018 (Prioridad)	1 a 7, 11 a 19, 30 a 39, 55, 72, 73, 75, 76, 78 a 82, 87 a 94, 96 a 104, 107, 108, 110 a 114, 116 a 119, 121 a 127 y 129	Páginas 3, 57, 61, 64, 65, 68, 93, 130, 142, 160, 161, 201, 205, 208 y 403.	X
ISA	WO2018213077	22/11/2018	8, 9, 50 a 52, 57, 60, 63, 66, 69, 74, 77, 83, 95, 105, 106, 109, 115, 120 y 128	Resumen; reiv. 1; páginas 180, 181, 268, 270 y 271.	Y
	CN105517577	20/04/2016	-	-	A
	CN106163559	26/11/2016	-	-	A
Patbase	WO2018/089373	17/05/2018	8, 9, 50 a 52, 57, 60, 63, 66, 69, 74, 77, 83, 95, 105, 106, 109, 115, 120 y 128	Resumen; reiv. 1; páginas 95, 180, 181 y 268	Y



Oficio N° 3000 de 3 de marzo de 2025

Ref. Expediente N° NC2021/0010315

	US2018155389	07/06/2018	-	-	A
Orbit	US10570151	04/02/2016	-	-	A
	US7728031	4/10/2007	-	-	A
STNext	US2008305044	11/12/2008	-	-	A
	WO2013055990	18/04/2013	-	-	A
Googlepatent	EP3010548	27/04/2016	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.					
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(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: (20/02/2025)					