



No. 12-029986- -00012-0000

Fecha: 2014-12-23 16:43:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.029.986**
Asunto : Solicitud de patente: **"CONJUGADOS DE DIMEROS DE PIRROLO(1,4) BENZODIAZEPINA COMO AGENTES ANTICANCEROSOS"**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 21 de Febrero de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **9957** notificado por fijación en lista el 19 de Agosto de 2014.

2. Mediante memorial del 12 de Noviembre de 2014 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial No. **9957**.

3. Mediante oficio No. **9957** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la presencia de reivindicaciones referentes a un uso o segundo uso, a la falta de unidad de invención, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la novedad de la reivindicación 32 en vista del documento **D1**: WO2007085930, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 9, 19 a 25, 29, 30 y 33 en vista de los documentos **D1**: WO2007085930, **D2**: WO2008010101 y **D3**: ES2389298.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1. Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se eliminaron las reivindicaciones 10 a 28 y 30 a 34 con el objetivo de precisar aún más la materia que es objeto de protección de la presente invención. Lo anterior no puede ser considerado como un desistimiento de la materia allí revelada y mi representada se reserva el derecho de volver sobre la misma durante el trámite de la presente solicitud de patente.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a reivindicaciones referentes al uso o un segundo uso, la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

4.2. Argumentos con respecto a la falta de Unidad de Invención

El artículo 25 de la Decisión 486, hace referencia a:

“Artículo 25.-La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo”.

El señor Examinador se refirió a la presencia de 6 grupos inventivos diferentes, 4 de los cuales se encontraban en la reivindicación 31, uno en la reivindicación 18 y el otro en las reivindicaciones 10 a 15. Teniendo en cuenta que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4.3. Argumentos con respecto a la falta de Novedad

De acuerdo al artículo 16 de la Decisión 486, se determina:

“Artículo 16: Una invención se considerará nueva cuando no esté comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o en su caso, de la prioridad reconocida”.

La novedad de una invención se evalúa a través de la comparación uno a uno de sus características esenciales. De este modo, una invención puede ser objetada por novedad cuando sus características esenciales son exactamente iguales a las de un antecedente que represente el estado de la técnica conocido al momento de presentar la solicitud. Por lo tanto en caso que llegue a existir al menos una diferencia en dicha comparación, se afirma que la invención SI cumple con el requisito de novedad.

Con base en lo anterior, respetuosamente manifestamos que dado que la reivindicación 32 fue la única objetada por falta de novedad, y ahora no se encuentra comprendida dentro del pliego reivindicatorio, se ve superada la objeción con respecto a la novedad de la presente invención.

4.4. Argumentos con respecto a la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- 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”.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

Los compuestos reclamados en la presente aplicación son una nueva clase de compuestos de tobaimicina con propiedades anticancerígenas. Éstos están caracterizados por la naturaleza del grupo arilo que se encuentra unido a radicales Alk

y Alk' de los compuesto de fórmula (I). Estos compuestos difieren de los compuestos revelados en el documento D1 en vista de la naturaleza del conector L (Ver la definición de T en la reivindicación 1 de D1). Por lo tanto, es claro que dichos compuestos no han sido revelados ni descritos el arte previo.

Los compuestos de la presente invención son resultado de una selección. Dicha selección debe ser considerada como inventiva toda vez que los compuestos producen efectos inesperados o tienen propiedades inesperadas con respecto a compuestos conocidos de estructura similar. Dichos efectos han sido demostrados en la aplicación, donde se puede observar en la descripción la comparación entre el compuesto C1 de acuerdo con D1 y el compuesto C2 de acuerdo con la presente invención.

Especialmente, la presente aplicación muestra que los compuestos reclamados son ventajosos sobre los compuestos de D1, toda vez que mantienen una pureza enantiomérica mayor al 99% después de 4 meses en las mismas condiciones de almacenamiento, mientras que los compuestos del arte previo pueden perder desde el 6% hasta el 15% de pureza enantiomérica.

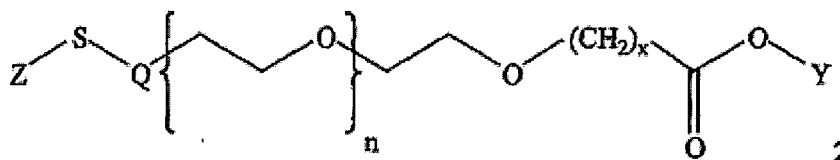
Adicionalmente, la presente aplicación comprende datos que muestran que los compuestos reivindicados tienen una actividad anticancerígena en comparación con los compuestos del arte previo. En particular, es evidente que el compuesto C2 de la invención tiene una mejor actividad anticancerígena en comparación con el compuesto C1 de D1 con respecto a la regresión del tumor. El compuesto C2 induce a una regresión del tumor del 96.2% con 6 respuestas parciales para 6 ratones incluyendo un ratón que no presentaba ningún tumor al final del estudio (Resultado a 40 µg/kg en la dosis más alta tolerable (HTD)), mientras que C1 a la misma dosis induce a 3 respuestas parciales de 5 ratones SCID.

Además, el señor Examinador establece que una persona versada en la materia habría encontrado motivación en D3 para incluir en los compuestos de D1 un conector que contiene un grupo PEG. Sin embargo, el único ejemplo que se describe en D1 está relacionado con compuestos maitansinoides y en particular con el DM1. Así

que, una persona versada en la materia sabría que es muy complicado preparar conjugados eficientes y encontrar un conector apropiado que se adapte a la droga considerada, que podría ser capaz de liberar eficientemente la sustancia enlazadora en las células objetivo, y que no cualquier enlazador funciona con cualquier droga.

Es claro entonces, que nada en D3 proporciona una pista o una sugerencia de que los enlazadores revelados podrían ser eficientes con otros citotóxicos diferentes a los maitansinoides. Por lo tanto, una persona versada en la materia no habría encontrado ninguna motivación en considerar las enseñanzas de D3, y mucho menos, en considerar de forma obvia que los dímeros reclamados de tobaimicina comprenden conectores PEG que habrían sido eficientes para la conjugación de agentes de unión de células.

Además, D3 revela compuestos con la siguiente fórmula:



wherein Z is said cytotoxic agent;

wherein Q is R_2COO^- , $\text{R}_2\text{R}_3\text{NCOO}^-$, R_2OCOO^- , R_2O^- , $\text{R}_2\text{CONR}_3^-$, $\text{R}_2\text{R}_3\text{N}^-$, $\text{R}_2\text{OCONR}_3^-$, or S^- ,

wherein:

R_2 is $\text{SCR}_4\text{R}_5\text{R}_6^-$,

R_4 , R_5 and R_6 are each H, linear alkyl, cyclic alkyl or branched alkyl, and may be the same or different,

R_3 is H or a linear alkyl, cyclic alkyl or branched alkyl;

es decir, compuestos que tienen un grupo S-S directamente enlazado con el citotóxico. En vista de lo anterior, aún si la persona hubiese considerado las enseñanzas de D3, ésta hubiese concluido que con el objetivo de mantener la actividad de los compuestos de D3, la presencia del grupo disulfuro, es esencial.

Por consiguiente, como los conectores de D3 son eficientes, por lo menos con maitansinoides, cuando se intente aplicarlos en los compuestos de D1, la persona versada en la materia hubiese transpuesto la estructura completa de los conectores de D3, logrando los compuestos. Al hacer esto, se hubiesen obtenido compuestos diferentes que los reivindicados en la presente invención, pues como ya se mencionó no existe ninguna motivación en las enseñanzas de los documentos citados que lleven a la persona versada en la materia a modificar la estructura de los compuestos en dichos documentos.

Por lo tanto, una persona versada en la materia al intentar diseñar nuevos conectores de compuestos de tobaimicina no habría estado motivada a considerar el contenido de D3, y si lo hubiese hecho, ni si quiera combinando las enseñanzas de D3 con las de D1 hubiese logrado llegar a los compuestos reivindicados.

Por otra parte, el documento D2 revela un anticuerpo antagonista contra epha2 y sus usos en conjugados, en particular en combinación con un derivado de tobaimicina. Los conectores descritos como adecuados para los conjugados de tobaimicina, son los mencionados en D1. Estos conectores difieren de los de la presente invención en que ninguno contiene una cadena PEG. D2 no sugiere ni menciona el uso de este grupo, por lo que no habría motivación alguna para que la persona versada en la materia lo utilizara.

Por el contrario, D2 menciona varios citotóxicos como los taxanos o los leptomicinas y las maitonsinoides, pero enseña el uso de conectores de PEG sólo en combinación con citotóxicos maitansinoides. Esto le sugeriría fuertemente a la persona versada en la materia que este tipo de conectores son específicamente eficientes con maitansinoides. Esto se confirma con las enseñanzas de D3, que como se mencionó, enseña el uso de conectores que comprenden cadenas de PEG, pero sólo en combinación con los compuestos maitansinoides. Además, los conectores de D3, aún si tienen un grupo PEG, también tienen necesariamente un grupo disulfuro al final del conector enlazado al citotóxico. Por consiguiente, así se combinaran las enseñanzas de D3 y D2, una persona versada en la materia no habría llegado a los compuestos

reivindicados, dejando en evidencia que la presente solicitud posee la altura inventiva necesaria para que se le conceda el privilegio solicitado.

4.5 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Estados Unidos y en la Oficina de Patentes de Europa, patentes no. US8481042 y EP2470547, respectivamente.

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

a) copia de la solicitud extranjera;

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

(...)

*La oficina nacional competente podrá **reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención*** (Negrilla fuera del texto).

4.6 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la invención de la presente solicitud. De la misma manera, el documento D1, el documento D2, el documento D3 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto que una sola diferencia con respecto al estado de la técnica, permite concluir que el objeto reivindicado es nuevo. Además, está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

5. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 9957, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 10 reivindicaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

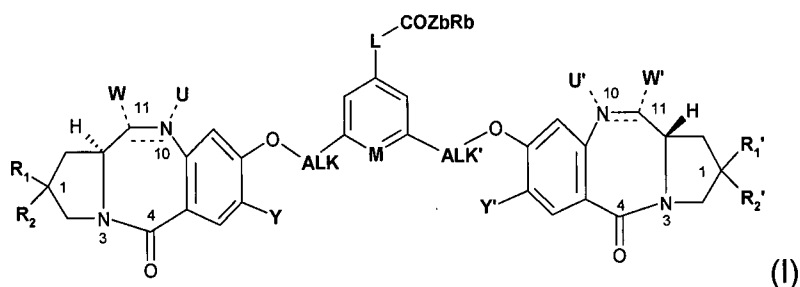
C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

COLO-00751-0841-040-7
CPT\CPT\ID-276236\WPCL0751
No. M-2014-276236\CPT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- --- representa un enlace sencillo o un enlace doble con la condición de que si --- representa un enlace sencillo, entonces:
 - ❖ --- representa un enlace sencillo;
 - ❖ **U** y/o **U'**, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, H;
 - ❖ **W** y/o **W'**, idénticos o diferentes, representan independientemente el uno del otro, OH, -OR, -OCOR, -COOR, -OCOOR, -OCONRR', un carbamato cíclico tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -NRCONRR', -OCSNHR, un tiocarbamato cíclico tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -SH, -SR, -SOR, -SOOR, -SO₃⁻, -NRSOOR', -NRR', una amina cíclica tal que N10 y C11 estén incluidos en un ciclo, -NROR', -NRCOR', -N₃, -CN, Hal, un grupo trialquilfosfonio o triarilfosfonio;
- **R₁**, **R₂**, **R₁'**, **R₂'**, idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro: H, Hal o un grupo alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: Hal, CN, NRR', CF₃, OR, un grupo arilo o heteroarilo, S(O)_qR siendo q = 0,1 ó 2;

o bien:

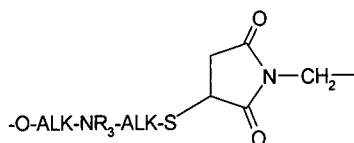
- **R₁** y **R₂** y/o **R₁'** y **R₂'** forman juntos respectivamente un enlace doble =CH₂ o =CH-CH₃;
- **Y** e **Y'**, idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro H u OR;
- **M** representa CH o N;
- **ALK** y **ALK'**, idénticos o diferentes, representan independientemente uno del otro un grupo alquileo (C₁-C₆);

- **R** y **R'** representan, independientemente uno del otro, H o un grupo alquilo (C_1-C_6) o arilo opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre: Hal, CN, NRR' , CF_3 , OR, un grupo arilo o heteroarilo;

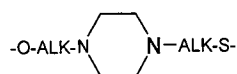
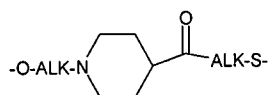
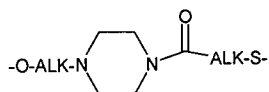
- **L** representa:

❖ el grupo **-L₁-L₂-** en el que **L₁** está unido al ciclo aromático que comprende **M** por el grupo ALK u OALK y representa uno de los grupos siguientes:

-ALK-S-



-O-ALK-NR₃-ALK-S-



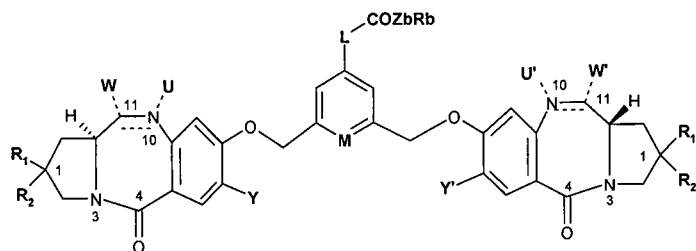
y **L₂** representa el grupo **-CH₂C(=O)-NR₃-(CH₂CH₂O)_i-ALK-** unido a **L₁** por **-CH₂C(=O)-**

o bien:

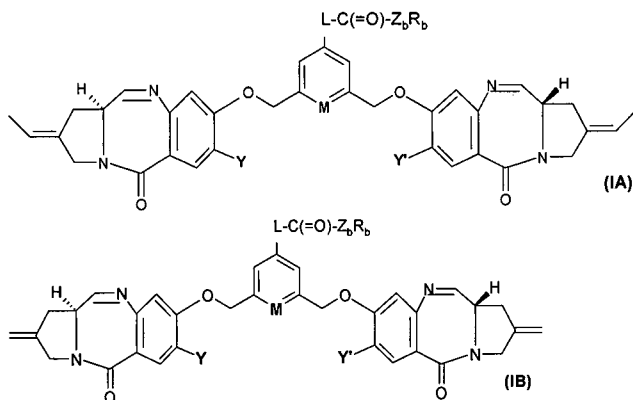
❖ el grupo **-O-ALK-NR₃-ALK-S-(CH₂CH₂O)_i-ALK-** unido al ciclo aromático que comprende **M** por el grupo OALK;

- **R₃** representa H o un grupo alquilo (C_1-C_6);
- **i** representa un número entero que va de 1 a 40, mejor de 1 a 20, preferentemente de 1 a 10;
- **Z_b** representa un enlace sencillo, -O- o -NH-, representando **R_b** H o un grupo alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7), arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo (C_3-C_7) o bien **Z_b** representa un enlace sencillo y **R_b** representa Hal.

2. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula:



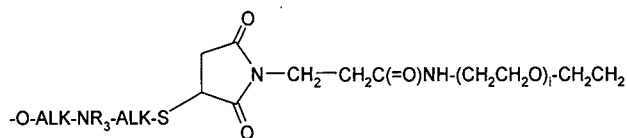
3. Compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (IA) o (IB):



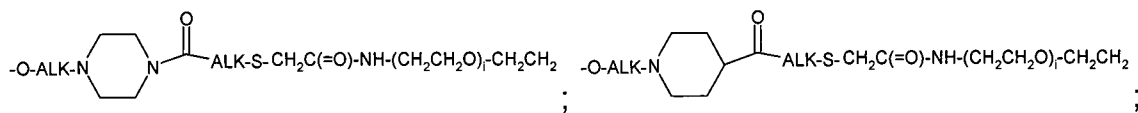
4. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3 en el que Y e Y' representan un grupo alcoxi (C₁-C₄), más particularmente metoxi.

5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 4 en el que L se elige entre:

-ALK-S-CH₂C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_i-CH₂CH₂-

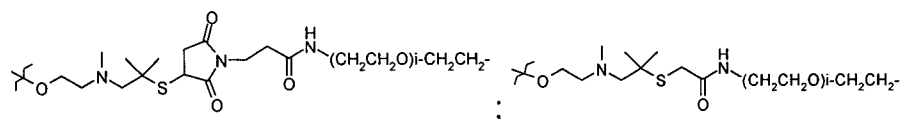


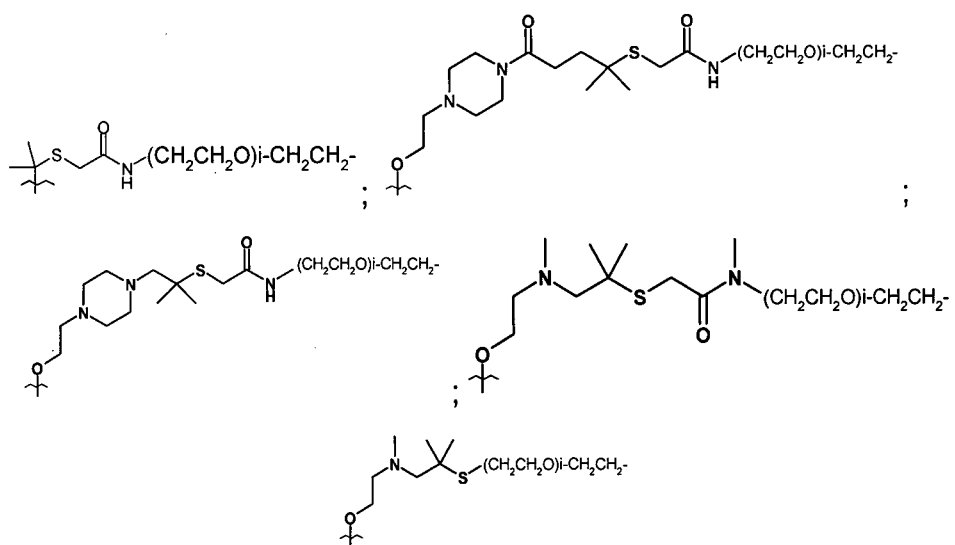
-O-ALK-NR₃-ALK-S-CH₂C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_i-CH₂CH₂



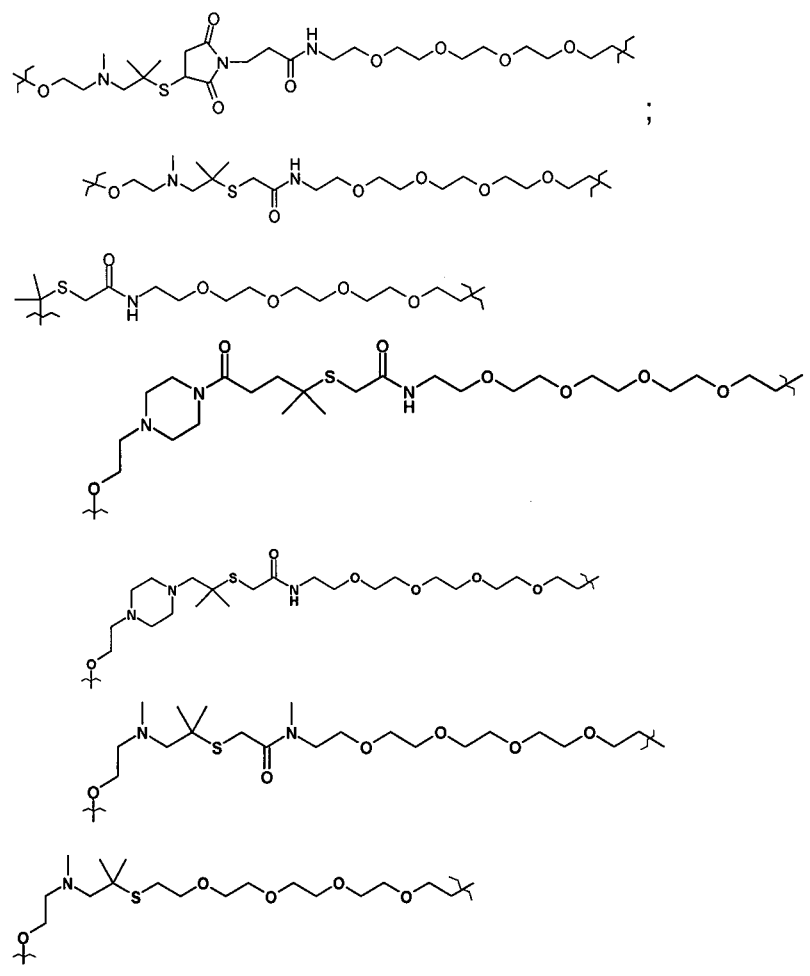
-O-ALK-N-ALK-S-CH₂C(=O)-NH-(CH₂CH₂O)_i-CH₂CH₂ -O-ALK-NR₃-ALK-S-(CH₂CH₂O)_i-CH₂CH₂.

6. Compuesto según la reivindicación 1 ó 5 en el que L se elige entre:

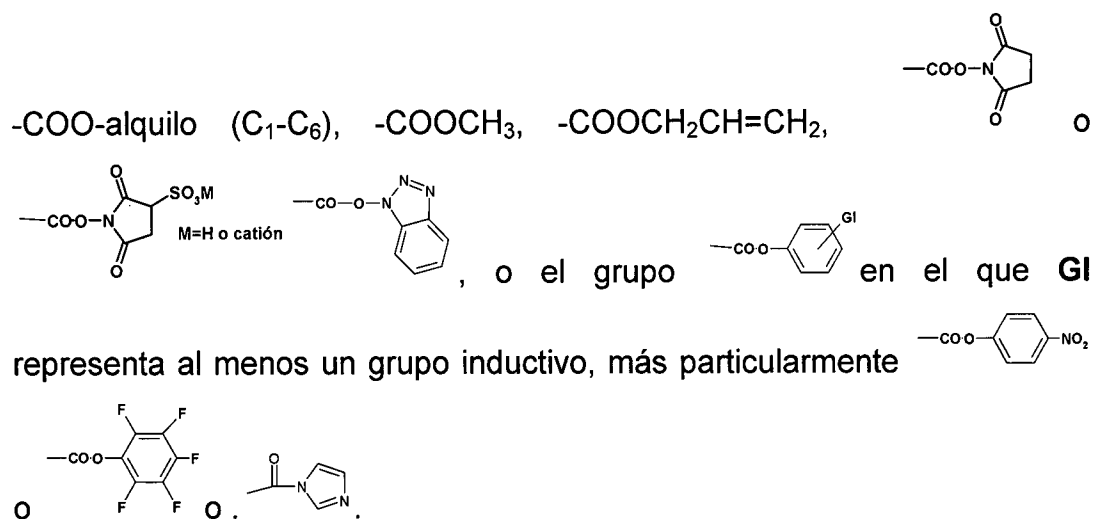




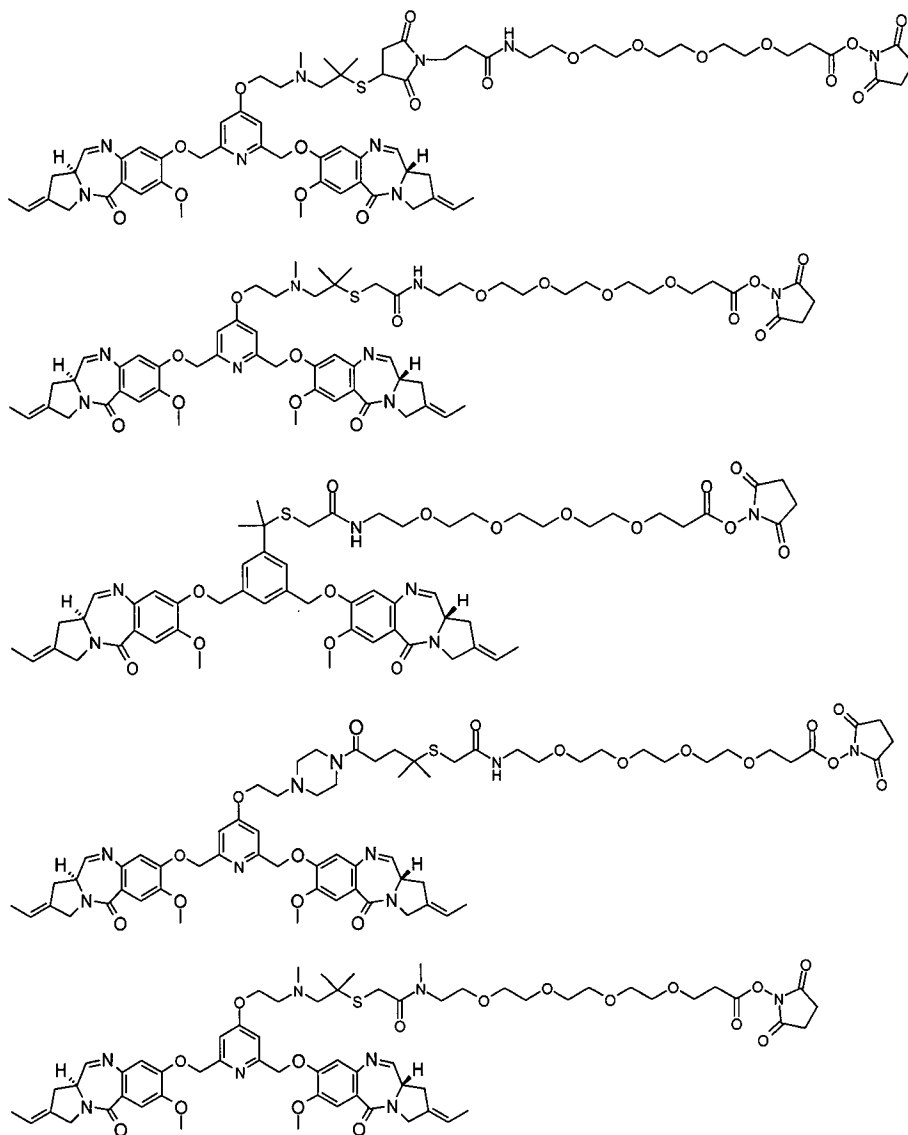
7. Compuesto según la reivindicación 1 ó 5 en el que L se elige entre:



8. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 7 en el que $\text{-COZ}_b\text{R}_b$ representa -COOH ,



9. Compuesto según la reivindicación 1 elegido entre uno de los siguientes:



10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, así como al menos un excipiente.

CPT\CPT\ID-276235\WPCL0751