

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-108636- -00006-0000

Fecha: 2013-01-23 14:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

P-2336

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 09.108.636

Solicitud de patente a nombre de **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como obrando como apoderada de **PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA** solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 19193 notificado por fijación en lista el 30 de octubre de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 7 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Exclusiones a la patentabilidad (art. 15 literal a) D 486)

Frente al señalamiento del Señor examinador respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo debido a que no se puede considerar que el objeto de las reivindicaciones 1 a 7, correspondiente a la fracción bioactiva de *P. alliacea*, sea considerado una exclusión a la patentabilidad de las señaladas en el literal a) del artículo 15 de la Decisión 486.

De acuerdo con el Señor Examinador, la fracción bioactiva no es patentable por considerarlo un descubrimiento, según el encabezado del numeral 3. Oficio 19193, en razón a que no había sido previamente reconocida la existencia de la fracción obtenida ni se había modificado.

P-2336

En primer lugar, consideramos que existe un error al citar el literal a) del artículo 15 D 486, como quiera que este Despacho ha reconocido patente para productos definidos en términos de una composición o un extracto obtenido a partir de una planta, por lo que no puede el Señor Examinador señalar que el aislamiento, identificación y caracterización de los compuestos que se encuentran presentes en una fracción bioactiva correspondan a un descubrimiento. Específicamente, llamamos la atención del Examinador en cuanto a que la solicitud Colombiana No. 7-112.258 presentada el 24 de octubre de 2007 titulada “MÉTODOS PARA PREPARAR UN EXTRACTO DE GINKGO QUE TENGA UN CONTENIDO REDUCIDO DE 4'-O- METIL PIRIDOXINA Y/O BIFLAVONAS” reclama un extracto caracterizado por el porcentaje de los componentes. De esta manera, cabe recalcar que dicha solicitud fue aceptada por ese Despacho y concedida el 24 de agosto de 2012.

Al respecto la guía para examen de patentes de invención ha señalado que el descubridor tan solo aísla, purifica e identifica una materia existente, pero el inventor, además modifica la materia conocida con el fin de solucionar un problema técnico. Por otra parte, señala que el hecho de encontrar una sustancia que está en la naturaleza si bien es un descubrimiento y por lo tanto no es sería patentable, si la sustancia encontrada tiene que ser aislada primero en su medio y procesada para ser obtenida, en tal caso el proceso podría llegar a ser patentable.

En consecuencia, la fracción bioactiva reclamada no puede catalogarse en el sentido de un descubrimiento como quiera que los compuestos específicos que presentan la actividad citotóxica y antitumoral deben ser primero aislados, identificados, caracterizados a partir de la huella cromatográfica y cuantificados dentro de la fracción para que se logre el efecto técnico pretendido con el control de la proliferación celular en el caso del tratamiento del cáncer.

En segundo lugar, en el caso que el Señor Examinador entienda que la fracción bioactiva se encuentra incurso en la exclusión a la patentabilidad para el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, incluso el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado de cualquier ser vivo, según el artículo 15 literal b) D 486, también discrepamos de su posición, en la medida que la guía para el examen de patentes de invención emitida por la Superintendencia aclara el panorama frente a lo que puede considerarse un descubrimiento del todo o parte de seres vivos tal y como se encuentran en la naturaleza. El citado documento señala que los nuevos productos farmacéuticos que sean obtenidos a partir de materia que se encuentran en la naturaleza no están excluidos de patentabilidad, ya que no se reclama la materia tal y como se encuentra en su estado natural sino una modificación.

Así, en el caso de la fracción bioactiva de las reivindicaciones 1 a 7 el Señor Examinador excluye de patentabilidad un objeto que la guía ha reconocido como patentable, afectando desproporcionadamente el objeto de la invención y su alcance, en razón a que se trata de las composiciones que contienen la fracción bioactiva de *P. alliacea* y las combinación de la fracción con otros agentes, que cumplen en estricto sentido con los requisitos de patentabilidad como lo ha reconocido el Señor Examinador a lo largo de su estudio técnico.

3. Materia no patentable

En consideración a los argumentos expuestos por el Señor Examinador, en lo que respecta a la consideración de no patentable el objeto de las reivindicaciones 11 a 12 y 14 a 16 se tienen en cuenta las recomendaciones indicadas por el Señor Examinador en el nuevo capítulo reivindicatorio, eliminando dichas reivindicaciones.

4. Claridad de la Solicitud

Inicialmente, se aclara que teniendo en cuenta los argumentos expuestos anteriormente, el título de la solicitud revela de manera clara el objeto de la invención, así como que el mismo no revela materia no patentable.

En cuanto a los porcentajes de los compuestos S-bencil cistein sulfoxido y leridal chalcona se tienen en cuenta las recomendaciones en las modificaciones realizadas para el nuevo capítulo reivindicatorio. Las nuevas reivindicaciones 1 y 3 a 6 establecen un contenido de S-bencil cistein sulfoxido de entre 0,01-5%, de acuerdo con la divulgación realizada en el folio 51 donde se establece la proporción de los compuestos marcadores de la fracción. Asimismo, las nuevas reivindicaciones 1, 3 y 6 establecen un contenido de leridal chalcona de entre 19-36%, de acuerdo con la divulgación realizada en el folio 54 donde se establece el 36% como límite máximo para el contenido de dicho compuesto en la fracción S3.

Respecto al señalamiento de la reivindicación de la composición farmacéutica (nueva reivindicación 1) respetuosamente disentimos de la opinión del Señor Examinador, toda vez que los elementos esenciales de la formulación son los componentes de la fracción bioactiva de *P. alliacea*, por lo que solicitar una limitación al contenido y alcance de la invención restringe el ámbito de explotación de la patente de manera innecesaria, ya que tal como señala la guía para Examen de Patentes las composiciones deben definirse en términos de sus características esenciales y ello no implica llegar a describir cada uno de los excipientes en los que pudiera llegar a entregarse la formulación, de hecho la novedad y el nivel inventivo de la presente invención reside en la identificación y

caracterización de los elementos que se encuentran en la fracción bioactiva y no en el simple aislamiento de sustancias tal y como se encuentran en la naturaleza.

En relación a las antiguas reivindicaciones 9 y 10 en las cuales se reclamaban las combinaciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer que comprenden una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y uno o más polisacáridos y/o glicopéptidos, se aclara al Señor Examinador que dichas combinaciones han sido restringidas a la combinación de la fracción de *P. alliacea* con uno o más polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de *Petiveria alliacea* en la nueva reivindicación 7. Dicha combinación encuentra sustento en los ejemplos 12 y 13 del capítulo descriptivo folios 67 y 68, donde se consigna:

EJEMPLO 12. EFECTO DE UN POLISACARIDO OBTENIDO DE PETIVERIA ALLIACEA SOBRE LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS COESTIMULADORAS DE UNA POBLACIÓN DE CD OBTENIDAS DE CMSP.

Las CDs derivadas de monocitos humanos fueron estimuladas por 48h con el solvente, el lipopolisacarido (LPS) y un polisacárido purificado de la fracción acuosa de la parte aérea de P. alliacea – PACOO - (25µg/ml) en presencia de polimixina B (PolB). Los análisis de la expresión de marcadores de maduración realizados por citometría de flujo, evidencian el fenotipo maduro de las CDs estimuladas, aumentando la expresión de moléculas inductoras de la respuesta inmune efectora como CD86 y HLA-DR (figura 16, panel A y B, respectivamente). Adicionalmente, el análisis de la secreción de TNF-α realizado por la técnica de ELISA utilizando los sobrenadantes de las CDs estimuladas por 48 horas con el solvente, 1µg/ml de lipopolisacárido (LPS) y 25µg/ml del polisacárido PACO, muestra un aumento en la secreción de la citoquina, lo que concuerda con el estado de maduración fenotípica observada por citometría (figura 17).

“EFECTOS IN VIVO DE LA TERAPIA DE COMBINACIÓN CON LA FRACCIÓN FAST DE P. ALLIACEA Y UN AGENTE INMUNOESTIMULANTE.

*Se tomaron 8 ratones Balb/c por grupo, a los cuales se les estableció el tumor por inoculación de 10⁴ células 4T1 en el cojín mamario y un grupo igual de ratones a los cuales se les inoculó solución salina. Luego de verificar la instalación del tumor, los ratones fueron tratados por inoculación intraperitoneal (IP) de 2mg de la fracción de *Petiveria alliacea* por semana, verificando semanalmente el tamaño del tumor. A partir de la segunda semana, el tratamiento se realizó con la fracción de *Petiveria* y 24 horas después en el segundo grupo, se administró también por vía IP el agente inmunoestimulante a bajas dosis. Luego de 3 semanas, se observó una reducción significativa en el tamaño del tumor en ambos grupos. El análisis de la respuesta proliferativa frente a los antígenos tumorales, realizado por un ensayo clásico de*

proliferación, mostro que el grupo de ratones tratados con el agente inmunoestimulante, presentaba una mayor proliferación significativamente diferente del grupo tratado solamente con la fracción de Petiveria alliacea”.

Como puede observar el Señor Examinador la combinación reclamada en la nueva clausula 7 encuentra todo el sustento en la memoria descriptiva señalando claramente un efecto técnico representando en un aumento estadísticamente significativo en la proliferación de linfocitos T (CD4+ y CD8+) frente a antígenos tumorales de la línea 4T1 en el grupo tratado vía IP con la fracción bioactiva de la invención y el polisacárido del ejemplo 12, denominado PAC0, obtenido de *P. alliacea*, el cual fue administrado también por vía IP 24h después de la administración de la fracción. Por tanto, la combinación de la nueva clausula 7 encuentra soporte en el capítulo descriptivo presentado inicialmente y muestra un efecto inesperado y no obtenido únicamente con la fracción en un ensayo de proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ frente a antígenos tumorales de la línea 4T1.

En este mismo sentido, la nueva reivindicación 8 reclama un kit de tratamiento que comprende una primera composición que contiene una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* y una segunda composición que comprende uno o más polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de *Petiveria alliacea* y opcionalmente las instrucciones de uso. Se aclara respetuosamente al Señor Examinador que dicho kit de tratamiento no corresponde a una simple asociación de componentes sino que corresponde a una unidad funcional para el tratamiento del cáncer, la cual permite inducir la activación de la célula dendrítica con el agente inmunoestimulante, que utilizado luego del tratamiento antitumoral, permite la presentación antigénica a los linfocitos T y la generación de una respuesta inmune efectiva. Los beneficios de esta terapia son el asegurar que una vez la célula tumoral haya sido destruida, no ocurra una activación parcial de la célula dendrítica llevando a la inducción de tolerancia frente a los antígenos tumorales, sino que por el contrario, se produzca una activación efectiva de la célula presentadora y por tanto de la respuesta inmune. Esta doble terapia permite la destrucción del tumor y posteriormente, la activación de la respuesta inmune específica del tumor por un mecanismo de sensibilización cruzada. Por tanto, el efecto técnico derivado de la combinación de los agentes activos de las composiciones reclamadas en la cláusula 8 encuentra soporte en el capítulo descriptivo presentado inicialmente y muestra un efecto técnico inesperado en la proliferación de linfocitos T CD4+ y CD8+ frente a antígenos tumorales de la línea 4T1, el cual no se obtiene por tratamiento con la fracción bioactiva de *P. alliacea* sino que se hace evidente al administrar vía IP el agente inmunoestimulante 24h después del tratamiento con la fracción de *P. alliacea*.

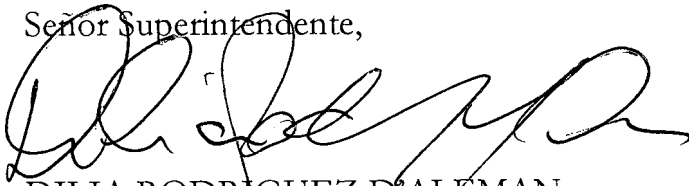
Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas y con las

aclaraciones anteriores, se deben tener por superadas las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 15, 20 y 30 de la Decisión 486.

En este orden de ideas, considerando que los requisitos de novedad y de nivel inventivo de la presente solicitud no han sido objetados por el Señor Examinador, no queda duda de la evidencia de que la invención es nueva e inventiva y encaja dentro de la definición de patente de invención, se solicita respetuosamente a la Oficina de Patentes Colombiana retirar todas las objeciones y conceder la presente solicitud.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente que comprende:

COMPUESTO	% peso respecto a la fracción bio-activa total
4-etil petiveral	0.01-31
Ácido lignocerico	0.01-25
Dibencil disulfuro	0.01-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-9.5
Dibencil trisulfuro	3.8-14
Leridal 7- demetil	0.01-7
Leridal Chalcona	0.01-36
Leridol	0.01-15
Miricitrina	0.01-9
Petiveral	0.01 – 55
Pinitol	0.01-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	0.01-16

2. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer caracterizada porque comprende:

(a) una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente que contiene:

COMPUESTO	% peso respecto a la fracción bio-activa total
-----------	---

4-etil petiveral	0.01-31
Ácido lignocerico	0.01-25
Dibencil disulfuro	0.01-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-9.5
Dibencil trisulfuro	3.8-14
Leridal 7- demetil	0.01-7
Leridal Chalcona	0.01-36
Leridol	0.01-15
Miricitrina	0.01-9
Petiveral	0.01 – 55
Pinitol	0.01-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	0.01-16

(b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

3. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada porque comprende:

(a) Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente que disminuye la capacidad clonogénica en células tumorales y comprende:

COMPUESTO	% peso respecto a la fracción bio-activa total
4-etil petiveral	0.01-5
Ácido lignocerico	0.01-5
Dibencil disulfuro	0.01-5
Dibencil tetrasulfuro	0.01-5

Dibencil trisulfuro	3.8-7
Leridal 7- demetil	3.8-7
	0.01-5
Leridal Chalcona	0.01-5
Leridol	0.01-5
Miricitrina	20.6-38.2
Petiveral	0.01-5
Pinitol	0.01-5
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	0.01-5

(b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

4. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada porque comprende:

(a) Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente que induce reorganización de los filamentos de actina a nivel del citoesqueleto, fragmentación del DNA independiente de la vía mitocondrial e incremento en la población apoptótica (G₀/G) en células tumorales y comprende:

COMPUESTO	% peso respecto a la fracción bio-activa total
4-etil petiveral	17-31
Ácido lignocérico	13-25
Dibencil disulfuro	4.5-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-5
Dibencil trisulfuro	8-14
Leridal 7- demetil	0.01-5

Leridal Chalcona	9-16.5
Leridol	0.01-5
Miricitrina	4.5-9
Petiveral	0.01-5
Pinitol	10-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	9-16

(b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

5. Una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizada porque comprende:

(a) Una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente que induce depolarización temprana no reversible de la membrana mitocondrial y disminuye la expresión de Hsp70 sobre células tumorales y comprende:

COMPUESTO	% peso respecto a la fracción bio-activa total
4-etil petiveral	0.01-5
Ácido lignocerico	0.01-5
Dibencil disulfuro	0.01-5
Dibencil tetrasulfuro	5-9.5
Dibencil trisulfuro	4.5-8.7
Leridal 7- demetil	0.01-5
Leridal Chalcona	19-36
Leridol	8-15
Miricitrina	0.01-5

Petiveral	32-55
Pinitol	0.01-5
S-bencil cistein sulfóxido	2-5
Senfol	0.01-5

(b) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables

6. Una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer caracterizada porque comprende:

(a) una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente que contiene:

COMPUESTO	% peso respecto a la fracción bio-activa total
4-etil petiveral	0.01-31
Ácido lignocerico	0.01-25
Dibencil disulfuro	0.01-9
Dibencil tetrasulfuro	0.01-9.5
Dibencil trisulfuro	3.8-14
Leridal 7- demetil	0.01-7
Leridal Chalcona	0.01-36
Leridol	0.01-15
Miricitrina	0.01-9
Petiveral	0.01 – 55
Pinitol	0.01-19
S-bencil cistein sulfóxido	0.01-5
Senfol	0.01-16

11

(b) uno o más polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de *Petiveria alliacea*

7. Un kit de tratamiento caracterizado porque comprende una primera composición que contiene una fracción bioactiva de *Petiveria alliacea* obtenida por metodologías bio-dirigidas, estandarizada y marcada analíticamente de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 6 y una segunda composición que comprende uno o más polisacáridos y/o glicopéptidos obtenidos a partir de *Petiveria alliacea* y opcionalmente las instrucciones de uso.