

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**RIBOSCIENCE LLC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"DERIVADOS DE NUCLEÓSIDO SUSTITUIDOS CON 4'-DIFLUOROMETILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DE ARN DE LA INFLUENZA".-Clase **A61K 31/7052.**-Expediente número **NC2016/0001536.-****

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea el 13 de Octubre de 2017 y a mi solicitud de plazo del 11 de Enero de 2018.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **14825** en relación con la claridad y concisión, y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ Se modificó **la reivindicación 1**, de manera que se eliminó el término "*opcionalmente*", y además se agregó la oración "*con la condición de que cuando la Base es guanina o adenina, Y no es H*", llevando a limitar la materia reclamada en esta reivindicación.
- ✓ Se eliminaron **las reivindicaciones 16 y 17** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **15 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a los derivados de nucleósido sustituidos con 4'-difluorometilo como inhibidores de la replicación de ARN de la influenza, que son objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

3.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el señor examinador afirma lo siguiente:

- ✓ "*La expresión: "opcionalmente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación."*

Frente a dicha objeción, me permito llamar la atención sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se adjunta con este memorial, en donde se han eliminado el término objetado por el Señor Examinador.

En consecuencia, respetuosamente me permito solicitar que dicha objeción sea retirada.

- ✓ "*Las reivindicaciones 16 y 17 que mencionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes no están sustentadas en la descripción."*

Con respecto a esta objeción, me permito mencionar que en el capítulo reivindicatorio modificado, tal y como se indicó en el numeral 3.1. del presente memorial, se ha eliminado dichas reivindicaciones del capítulo reivindicatorio.

Conformemente, me permito amablemente solicitar que dicha objeción sea dada por superada.

Finalmente, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso. Asimismo, dicho capítulo modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **DESCRIPCIÓN.**

Con respecto a la descripción, el Señor Examinador asegura que la misma no divulga la invención de las reivindicaciones 16 y 17 de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica pueda ejecutarla o reproducirla.

Frente a esta objeción, me permito resaltar que en el capítulo reivindicatorio modificado se han eliminado dichas reivindicaciones, de tal forma que todo lo reclamado en el capítulo está plenamente sustentado en la memoria descriptiva.

De acuerdo a lo anterior, me permito solicitar amablemente que dicha objeción sea dada por superada.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 16 (1 a 15 en el capítulo reivindicatorio modificado) carecerían de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **WO2013138236 (D1)** y **WO2013096679 (D2)**.

Con respecto a lo anterior, el Señor Examinador establece que el documento D1 es el estado del arte más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga análogos a carbanucleósidos útiles para el tratar infecciones por un virus de *Orthomyxoviridae*, específicamente por el virus de la influenza humana.

Además, el Señor Examinador afirma que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas de D1 consiste en que la base nitrogenada en la posición 5 de anillo tetrahidrofurano es uracilo, citosina, guanina, adenina, timina o heterocicloalquilo mientras que el documento D1 revela que es un grupo imidazo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-ilo.

Asimismo, el Señor Examinador establece que a partir de la diferencia anteriormente mencionada no se evidencia un efecto técnico asociado, ya que el compuesto evaluado en D1 presenta un IC₅₀ de 2.8 µM, y mientras que para los compuestos de la presente solicitud esta entre 10 y 100 µM.

Adicionalmente, el Señor Examinador asegura que el documento D2 revela nucleósidos y análogos nucleósidos útiles para el tratar infecciones por paramixovirus y/o un ortomixovirus, caracterizados porque en la posición 5 de anillo tetrahidrofurano presentan una base heterocíclica, ejemplifica por uracilo, citosina, guanina, adenina, timina y sus derivados.

En consecuencia, el Señor Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a remplazar la base heterocíclica del documento D2 en el producto divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual, el examinador considera que la reivindicación 1 se considera obvia.

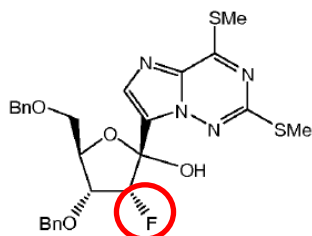
Como resultado, el Señor Examinador finaliza diciendo que las reivindicaciones dependientes 2 a 16 no mencionan características adicionales a la invención y tampoco pueden considerarse inventivas.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de dichos documentos, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia los compuestos reclamados, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado.

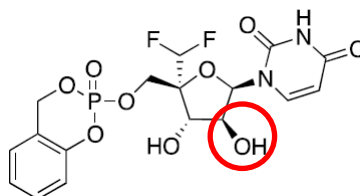
a) Diferencias de la presente solicitud con D1

Inicialmente, me permito mencionar que el documento D1 no es cercano a la invención descrita en la presente solicitud, ya que las estructuras reclamadas en D1 son diferentes a las estructuras de los compuestos de la presente solicitud, tal como se explicará a continuación.

En conexión con lo anterior, me permito señalar que los compuestos reclamados en D1 presentan varias diferencias con respecto a los compuestos reclamados en la presente solicitud. Es así como los compuestos de D1 requiere en la posición 2' de la ribosa un grupo halógeno o N₃, de tal manera que no podría encontrarse H u OH en dicha posición como en los compuestos de la presente solicitud (círculo rojo).

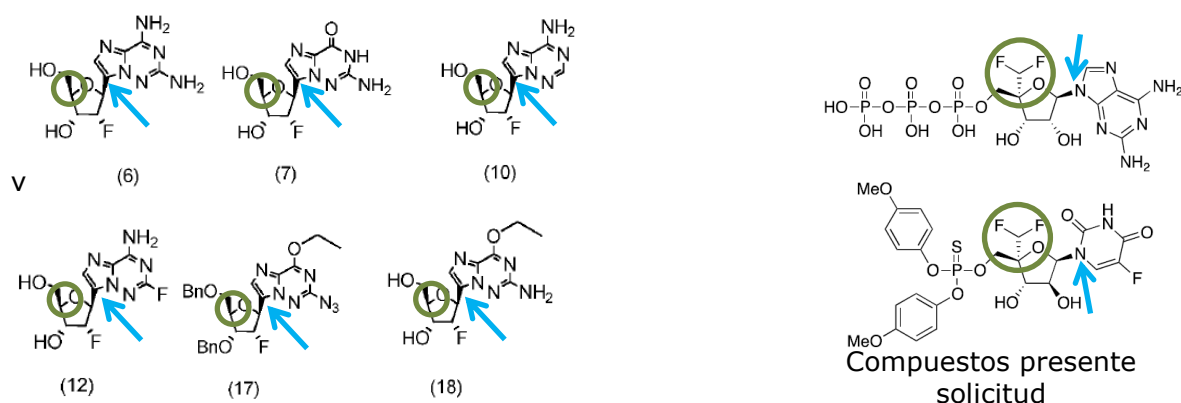


Compuesto de D1



Compuesto I-506 de la presente solicitud

Además, me permito mencionar que los compuestos reclamados requieren que en la posición 4' de la ribosa se encuentre el grupo CHF₂ pero los compuestos del documento D1 no tienen esta sustitución. Es más, a pesar que dentro de la amplia gama de posibles sustituyentes en 4' de la estructura Markush reclamada en D1 pueda tener CHF₂, dicho documento no llevaría a la persona normalmente versada en la materia a usar el CHF₂ en la posición 4' ya que los compuestos presentados en la tabla de actividad del documento D1, es decir compuesto 6, 7, 10, 12, 18 y 19, no poseen dicho grupo en 4' (circulo verde). Asimismo, es de resaltar que los compuestos del documento D1 son todos derivados de purina, y los compuestos de la presente solicitud no se limita solo a ellos si no puede existir gran variedad de núcleos, y aquellos compuestos que tienen en el sustituyente Base un derivado de purina no están unidos a ésta por un carbono sino a través de un nitrógeno (flecha azul).



Compuestos de la tabla de EC₅₀ en D1

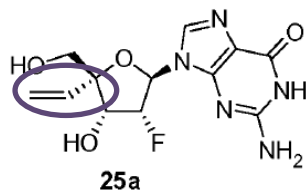
De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que los compuestos de D1 no poseen como condición la sustitución en 4' por CHF₂, pues dicho grupo funcional no se encuentra en los compuestos que presenta actividad en D1, y además presentan un sustituyente diferente en 2'.

b) Las enseñanzas de D2 no subsanan las deficiencias de D1 para llegar de manera evidente a la presente invención.

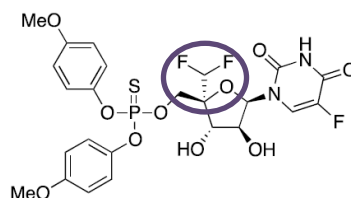
Por otro lado, me permito explicar que el documento D2 no motivaría de manera evidente a la persona normalmente versada en la materia a modificar las enseñanzas de D1 de tal forma que se pueda llegar a los compuestos reclamados en la reivindicación 1.

Para argumentar mi afirmación anterior, me permito mencionar que el documento D2 no presenta resultados del ensayo de la polimerasa de la influenza, solamente la metodología para aplicarlo, en cambio si presenta ensayos sobre el virus de la influenza en donde el compuesto más activo (25a) con un EC₅₀ menor de 20 µM posee una sustitución de un grupo vinil en la posición 4' de la ribosa (circulo morado), además que ninguno de los

compuestos presentes en dicho documento poseen la sustitución CHF₂ en la posición 4', ni siquiera de manera general en la estructura Markush reivindicada en D2.



Compuesto de D2



Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito asegurar que la persona normalmente versada en la materia no tendría motivos modificar los compuestos de D1 y D2 para llegar a la intención reclamada en la presente solicitud, teniendo en cuenta que ninguna da indicios o presenta la sustitución CHF₂ en la posición 4'. Además, me permito aclarar que el hecho de que D2 no tenga ensayo de polimerasa podría llevar a pensar que la diana en la cual actúa es diferente y de ahí sus valores de EC₅₀, alejando aún más a la persona normalmente versada de usar dicho documento.

En consecuencia, me gustaría señalar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado es inventivo sobre las enseñanzas de los documentos de la técnica anterior citados por el Señor Examinador, y que de ninguna manera sería obvio para la persona normalmente versada en la materia llegar a los compuestos tal y como son reivindicados.

6. SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio **N° 14825**.

7. CONCLUSIÓN.

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado es totalmente claro, conciso y cuenta con pleno soporte en la descripción al reclamar los derivados de nucleósido sustituidos con 4'-difluorometilo como inhibidores de la replicación de ARN de la influenza, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible los derivados de nucleósido sustituidos con 4'-difluorometilo como inhibidores de la replicación de ARN de la influenza, los cuales son objeto de la solicitud en estudio, son novedosos y de ninguna manera resultarían evidentes para la persona normalmente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los

documentos D1 y D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **247 a 303** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **15 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por el nuevo examen se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com