



Señor
José Luis Salazar López
Director de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia: Solicitud de Patente de Invención denominada *Kits de Partes que Comprende un Complejo de Quelato de un Polímero de Ácido Nucléico y un Análogo de Nucleósido/Nucleótido para el Tratamiento de la Hepatitis B y Hepatitis D.*

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 1678 de 2018.

Expediente No. NC2016/0005877

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad **Replicor Inc**, doy respuesta al Oficio No. 1678 de 2018, bajo los siguientes términos:

1. Título.

De acuerdo a las objeciones planteadas por el Examinador en cuanto al título, solicitamos respetuosamente a este Despacho tener en cuenta el siguiente título para la invención de la referencia:

“Kits de Partes que Comprende un Complejo de Quelato de un Polímero de Ácido Nucléico y un Análogo de Nucleósido/Nucleótido para el Tratamiento de la Hepatitis B y Hepatitis D”

Limitar el título tal y como propone el Examinador parece excesivo ya que, como se argumenta de forma más detallada en el apartado siguiente, la verdadera e importante contribución de la presente invención al estado de la técnica es la combinación de estos dos agentes (complejo de quelato + análogos de nucleósido/nucleótidos) para el tratamiento de la hepatitis B y hepatitis D. Su efecto sinérgico permite prescindir de otros agentes inmunomoduladores más agresivos, con las importantes ventajas clínicas que esto supone.

2. Reivindicaciones.

- Las Reivindicaciones 1-13, de composición, se han transformado en Reivindicaciones 1-13 de "Kit de partes".
- La Reivindicación 2 (nueva Reivindicación 1) se ha modificado como sigue:

"Un kit de partes que comprende un primer agente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente farmacéuticamente aceptable caracterizado porque el primer agente farmacéuticamente aceptable comprende un complejo quelato de un polímero de ácido nucleico seleccionado de entre:

SEQ ID NO. 1; SEQ ID NO. 2; SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO. 10; SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13; SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16, SEQ ID NO 17, SEQ ID NO 18, SEQ ID NO 19, SEQ ID NO 20 y combinaciones de los mismos;

y porque el segundo agente farmacéuticamente aceptable comprende un derivado de nucleósido/nucleótido seleccionado de entre:

lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina, tenofovir o una prodroga de tenofovir, entricitabina, clebudina, besifovir, elvucitabina, valactato de lagociclovir, mesilato de pradefovir, valtorcitabina y combinaciones de los mismos".

- Se ha incluido una nueva Reivindicación 2 incluyendo realizaciones particulares de la nueva Reivindicación 1:

"El kit de partes de la reivindicación 1 caracterizado porque la prodroga de tenofovir es tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato o AGX-1009".

- Las expresiones "uno o más" y "al menos" se han eliminado del juego de reivindicaciones.
- En la Reivindicación 6 se han incluido correcciones ya que existían errores debido a la traducción. Dichas modificaciones están debidamente soportadas en la descripción tal y como se presentó originalmente (página 15, líneas 14-16).

3. Novedad y Nivel Inventivo.

El Examinador considera que las reivindicaciones están anticipadas y/o son obvias a la vista de los documentos **D1** (WO2014/032176) y **D2** (WO2012145697).

En primer lugar, el solicitante queremos indicar que la patente correspondiente en EEUU nº 9,603,865 se ha concedido, habiéndose citado esos documentos (**D1** y **D2**) durante su tramitación.

El documento **D1** divulga una composición que comprende un complejo de quelato de polímeros de ácido nucleico (NAPs) junto con al menos un polipéptido o un polipéptido pegilado, como el interferón. El documento **D2** describe compuestos antisentido y métodos para disminuir el mRNA del virus de la hepatitis B.

Tal y como se explica en la página 22 (líneas 10-15), la presente solicitud divulga una terapia de combinación o composición contra la infección por VHB que consiste en un primer agente farmacéuticamente aceptable capaz de eliminar el HBsAg de la sangre (complejo quelato de al menos un NAP fosforotioato) y un segundo agente farmacéuticamente aceptable que inhibe la polimerasa del VHB (análogo de nucleósido/nucleótido). Dicho tratamiento de combinación permite recuperar la función inmune del hospedador (mediante la eliminación del HBsAg en suero), lo que lleva a la inactivación transcripcional mediada por inmunidad del ADNccc y/o a la reducción del número de copias del ADNccc en hepatocitos infectados, mientras que, simultáneamente, bloquea la reposición de ADNccc a través de la importación nuclear de cápsides que contienen genomas del VHB maduros o la producción de virus infecciosos (mediante la inhibición de la polimerasa del VHB). Los efectos sinérgicos combinados de estos dos agentes aceleran la respuesta antiviral a la terapia y/o la eliminación del ADNccc de células infectadas, acortando así el tiempo requerido de terapia para obtener una supresión sostenida de la infección una vez finalizado el tratamiento. Una de las principales ventajas es que estos efectos pueden alcanzarse en ausencia de inmunoterapia. Este tratamiento de combinación es efectivo en monoinfección por VHB y coinfección por VHB/VHD. Así, la composición de la presente invención no requiere del empleo de inmunoterapia (como se requiere de forma específica en **D1** o **D2**) para alcanzar un control sostenido de la infección de VHB tras el tratamiento, lo que representa una mejora terapéutica importante, dada la pobre tolerabilidad de la inmunoterapia en muchos pacientes. Esta nueva combinación es efectiva en ausencia de inmunoterapia, de lo que se deriva la importante ventaja de mejorar la tolerabilidad al tratamiento y reducir la incidencia de alteraciones hematológicas y otros efectos secundarios derivados de la inmunoterapia.

Por tanto, en relación con **D1**, el empleo de un análogo de nucleósidos/nucleótidos se contempla únicamente como tercer componente, además del complejo quelato de NAPs y el agente inmunoterapéutico (como el interferón). En ningún momento se contempla o sugiere eliminar el agente inmunoterapéutico y reemplazarlo con un

análogo de nucleósido/nucleótido para obtener la respuesta sinérgica observada en la presente solicitud. Es más, **D1** revela que la inclusión de un agente inmunoterapéutico es un componente esencial y que debe estar presente en cualquiera de las combinaciones propuestas que incluyen complejos quelato de NAPs. Es de sobra conocido en el estado de la técnica que todos los análogos de nucleótidos/nucleósidos ejercen su efecto clínico bloqueando la transcriptasa inversa del VHB y que, por tanto, no son agentes inmunomoduladores. El objetivo de la presente solicitud es el descubrimiento (nunca descrito, sugerido o divulgado anteriormente en el estado de la técnica) de que, cuando los complejos quelato de NAPs se combinan con análogos de nucleósidos/nucleótidos, se alcanza un efecto sinérgico sobre la reducción del HBsAg y del ADN del VHB en suero en ausencia de un agente inmunomodulador. Además, las inmunoterapias, como el interferón pegilado, son conocidas en el estado de la técnica por su asociación con efectos secundarios significativos (y perjudiciales para el paciente), por lo que la capacidad de eliminar estos agentes en la terapia combinada supondría una ventaja muy importante, tal y como se establece en la página 28 (líneas 19-23), y esta ventaja es única de la presente solicitud. Por tanto, debido a esta importante contribución al estado de la técnica, y a las consecuencias clínicas tan relevantes que se derivan de la misma, se solicita que se reconozca la novedad y actividad inventiva de la presente invención a la luz de **D1**.

La referencia **D2** no divulga ni sugiere en ningún momento el empleo de la combinación del complejo quelato de un oligonucleótido con un análogo de nucleótido/nucleósido.

Por tanto, la presente invención es nueva e inventiva a la luz de **D1**, **D2** o la combinación de ambos.

Todos estos cambios se realizan basados en el contenido de la descripción, por lo que no se genera ampliación de materia alguna y con ellos se ha conseguido una definición de las reivindicaciones de forma clara y concisa.

En base a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, solicito respetuosamente a esta Dirección continuar con el trámite de registro de la patente de invención de la referencia.

Esperamos haber dado respuesta en su conformidad al presente requerimiento.

Cordialmente,

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Juan Carlos Cuesta Quintero', written in a cursive style.

Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.



ETIQUETA DE ENTRADA >

NC2018/0004920 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente NC2016/0005877

Datos de la solicitud

Número de solicitud	NC2018/0004920						
Referencia	PX 88.8/16 CO						
Fecha de radicación	09 may 2018						
Estado	Presentada						
Observaciones							
Nota adicional							
Contacto de la solicitud	Número de identificación	Nombre	Dirección	Ciudad	Código postal	País	Tipo de dirección
	79339809	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO	CLL 72 # 10 -07 OFC 603	BOGOTÁ		CO	Dirección Física

Contacto

Apoderado	Número de identificación	Nombre(s)	Apellido(s)				
	79339809	JUAN CARLOS	CUESTA QUINTERO				
Solicitante	Número de identificación	Nombre(s)	Apellido(s)	Dirección (es)			
	935446	REPLICOR INC		Dirección Física : 6100 ROYALMOUNT AVENUE SUITE D 101 QUEBEC NOT DEFINED (CA)			
Contacto de la solicitud	Número de identificación	Nombre	Dirección	Ciudad	Código postal	País	Tipo de dirección

9/5/2018

NC2018/0004920 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente NC2016/0005877

79339809	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO	CLL 72 # 10 -07 OFC 603	BOGOTÁ	CO	Dirección Física
----------	-----------------------------	-------------------------	--------	----	------------------

1 Casos asociados

El presente informe es un documento de carácter informativo, no constituye un acto administrativo, ni genera efectos jurídicos. Se reserva el derecho de modificarlo sin previo aviso. No se garantiza la exactitud de la información contenida en el mismo. Se prohíbe la reproducción total o parcial de este documento sin el consentimiento expreso de la entidad emisora. Bogotá, D.C., 2018.

Número de solicitud	Tipo de solicitud	Tipo de enlace	Título/Denominación	Fecha de radicación	Estado(s)	Titular
NC2016/0005877	Patente PCT	Vinculado	MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VIRUS DE LA HEPATITIS B Y HEPATITIS D	27 dic 2016	Requerimiento de Examen de Fondo	REPLICOR INC.

El presente informe es un documento de carácter informativo, no constituye un acto administrativo, ni genera efectos jurídicos. Se reserva el derecho de modificarlo sin previo aviso. No se garantiza la exactitud de la información contenida en el mismo. Se prohíbe la reproducción total o parcial de este documento sin el consentimiento expreso de la entidad emisora. Bogotá, D.C., 2018.

Si desea más información, comuníquese al Centro de Atención al Ciudadano (CAC) del SIC, en Bogotá, D.C., a través de los canales de atención al público: Correo electrónico: contactenos@sic.gov.co; Teléfono: (571) 5920-4000; Línea gratuita nacional 011-5920-4000; Página web: www.sic.gov.co.

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co :: Todos los derechos reservados 2008 - 2018

**NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT
8001760892**

CONCEPTO DE PAGO: SIPI

A continuación encontrará el detalle de su transacción:

Número Id del Pagador	79339809
Numero de Factura	177733
Identificador de Pago	2362288
Tipo de Documento Pagador	Cédula de Ciudadanía
Nombre y Apellidos Pagador	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
Numero Id Empresa R	935446
Tipo de Documento Empresa R	NN
Nombre Empresa R	REPLICOR INC
Tipo de Pago	
Nombre de la Solicitud	
Numero de Radicado	
Fecha Vencimiento de Cupón	31/12/2018
Correo Electrónico del Pagador	juancuesta@cuestalawyers.com
Dirección de Residencia	Dirección Física : CLL 72 # 10 -07 OFC 603 BOGOTÁ D.C. (CO)
Número Telefónico	2113097
Numero Id Titular Cuenta	800075616
Tipo de Documento Titular Cuenta	Nit
Nombre del Titular Cuenta	Cuesta & Asociados S.A.S.
Valor del Pago	\$155.500,00
IP Origen	201.244.120.58
Nro. de Factura o Referencia de Pago	60934636
Fecha de Creación	09/05/2018 01:51:40 p.m.
Banco	BANCOLOMBIA
Número de Confirmación/CUS	335970781
Estado de la Transacción	APROBADA

Su transacción fué APROBADA en la Entidad Financiera.

1
REIVINDICACIONES

1. Un kit de partes que comprende un primer agente farmacéuticamente aceptable y un segundo agente farmacéuticamente aceptable caracterizado porque el primer agente farmacéuticamente aceptable comprende un complejo quelato de un polímero de ácido nucleico seleccionado de entre:
- SEQ ID NO. 1; SEQ ID NO. 2; SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9, SEQ ID NO. 10; SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, SEQ ID NO 13; SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16, SEQ ID NO 17, SEQ ID NO 18, SEQ ID NO 19, SEQ ID NO 20 y combinaciones de los mismos; y porque el segundo agente farmacéuticamente aceptable comprende un derivado de nucleósido/nucleótido seleccionado de entre:
- lamivudina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina, tenofovir o una prodroga de tenofovir, entricitabina, clevidina, besifovir, elvucitabina, valactato de lagociclovir, mesilato de pradefovir, valtorcitabina y combinaciones de los mismos.
2. El kit de partes de la reivindicación 1 caracterizado porque la prodroga de tenofovir es tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida fumarato o AGX-1009.
3. El kit de partes de la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende una modificación 2' de ribosa.
4. El kit de partes de una cualquiera de las

reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las ribosas con una modificación 2'.

- 5 5. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende una modificación 2'O metil ribosa.
- 10 6. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las ribosas con una modificación 2'O metilo.
- 15 7. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende una 5'metilcitosina.
8. El kit de partes de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 1-7, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las citosinas presentes como 5'metilcitosina.
9. El kit de partes de una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1-8, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende una modificación 2'O metil de ribosa y una 5'metilcitosina.
10. El kit de partes de una cualquiera de las
30 reivindicaciones 1-9, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las ribosas con una

modificación 2'O metil y todas las citosinas presentes como 5'metilcitosina.

11. El kit de partes de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 1-10, caracterizada porque el complejo quelato es un complejo de quelato de calcio o un complejo de quelato de calcio/magnesio.

12. El kit de partes de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 1-11, caracterizada porque dichos agentes farmacéuticamente aceptables primero y segundo se incluyen en la misma composición farmacéutica.

13. El kit de partes de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-11, caracterizada porque dichos agentes farmacéuticamente aceptables primero y segundo se incluyen en composiciones farmacéuticas separadas.

REIVINDICACIONES

4. ~~Una composición caracterizada porque comprende un primer agente farmacéuticamente aceptable que comprende un complejo de quelato de al~~
- 5 ~~menos un polímero de fosforato de ácido nucleico y un segundo agente farmacéuticamente aceptable que comprende al menos un análogo de nucleósido / nucleótido inhibidor de la polimerasa del VIH.~~
- 3]. ~~Una composición~~Un kit de partes caracterizada porque que comprende a
- 10 un primer agente farmacéuticamente aceptable v un segundo agente farmacéuticamente aceptable caracterizado porque el primer agente farmacéuticamente aceptable que comprende un complejo quelato de un polímero de ácido nucleico seleccionado uno o mas polímeros de ácidos nucleicos seleccionados de los siguientesentre:
- 15 SEQ ID NO. 1; SEQ ID NO. 2; SEQ ID NO 3, SEQ ID NO 4, SEQ ID NO 5, SEQ ID NO 6, SEQ ID NO 7, SEQ ID NO 8, SEQ ID NO 9,
- SEQ ID NO. 10; SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12,
- SEQ ID NO 13; SEQ ID NO 14, SEQ ID NO 15, SEQ ID NO 16, SEQ ID NO 17, SEQ ID NO 18, SEQ ID NO 19 o SEQ ID NO 20 y combinaciones de
- 20 los mismos;
- SEQ ID NOs: 1, 3-9, 11, 12 y 14-20;
- un oligonucleótido de fosforato de 20-120 nucleótidos de longitud que comprende repeticiones de la secuencia AG;
- un oligonucleótido de fosforato de 20-120 nucleótidos de longitud
- 25 que comprenda repeticiones de la secuencia CA;

9. ~~El kit de partes La composición de una cualquiera de las reivindicaciones~~
1-8, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende ~~al~~
~~menos una modificación 2'O metil de ribosa y al menos una 5'metilcitosina.~~
- 5
10. ~~El kit de partes La composición de una cualquiera de las reivindicaciones~~
1-9, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende
todas las ribosas con una modificación 2'O metil y todas las citosinas presentes
como 5'metilcitosina.
- 10
11. ~~El kit de partes La composición de una cualquiera de las reivindicaciones~~
1-10, caracterizada porque el complejo quelato es un complejo de quelato de
calcio o un complejo de quelato de calcio / magnesio.
- 15
12. ~~El kit de partes La composición de una cualquiera de las reivindicaciones~~
1-11, caracterizada porque dichos agentes farmacéuticamente aceptables
primero y segundo se incluyen en la misma composición farmacéutica.
- 20
13. ~~El kit de partes La composición de una cualquiera de las reivindicaciones~~
1-11, caracterizada porque dichos agentes farmacéuticamente aceptables
primero y segundo se incluyen en composiciones farmacéuticas separadas.



PAQUETE DE ENTRADA

NC2016/0005877 - Patente PCT - Discutir el asunto

Información		Discusión	
NC2016/0005877		Título	Examen de Fondo Patente solicitado
Patente PCT		Fecha de creación	09 may 2018
MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE VIRUS DE LA HEPATITIS B Y HEPATITIS D		Estado	Cerrado
Requerimiento de Examen de Fondo		Mensajes	
		jccuesta - 09 may 2018	
		El Examen de Fondo de la Patente es solicitado	

NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT
8001760892

CONCEPTO DE PAGO: SIPI

A continuación encontrará el detalle de su transacción:

Número Id del Pagador	79339809
Numero de Factura	177735
Identificador de Pago	2362289
Tipo de Documento Pagador	Cédula de Ciudadanía
Nombre y Apellidos Pagador	JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
Numero Id Empresa R	001
Tipo de Documento Empresa R	EE
Nombre Empresa R	REPLICOR INC.
Tipo de Pago	
Nombre de la Solicitud	
Numero de Radicado	
Fecha Vencimiento de Cupón	31/12/2018
Correo Electrónico del Pagador	juancuesta@cuestalawyers.com
Dirección de Residencia	Dirección Física : CLL 72 # 10 -07 OFC 603 BOGOTÁ D.C. (CO)
Número Telefónico	2113097
Numero Id Titular Cuenta	800075616
Tipo de Documento Titular Cuenta	Nit
Nombre del Titular Cuenta	Cuesta & Asociados S.A.S.
Valor del Pago	\$1.053.500,00
IP Origen	201.244.120.58
Nro. de Factura o Referencia de Pago	60934648
Fecha de Creación	09/05/2018 01:54:13 p.m.
Banco	BANCOLOMBIA
Número de Confirmación/CUS	335971783
Estado de la Transacción	APROBADA

Su transacción fué APROBADA en la Entidad Financiera.

