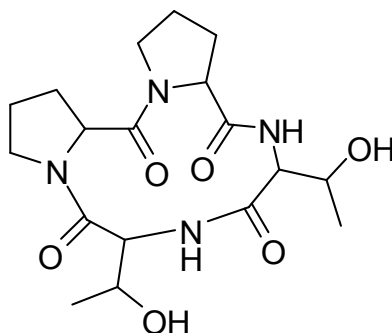


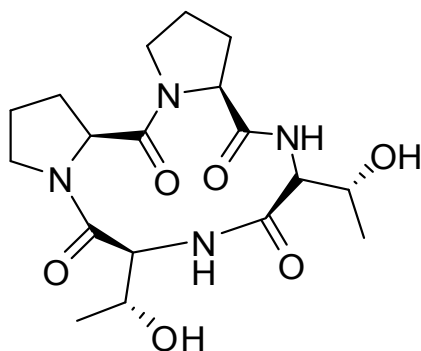
REIVINDICACIONES MODIFICADAS NOVIEMBRE DE 2018

SOLICITUD DE PATENTE N° 16109193

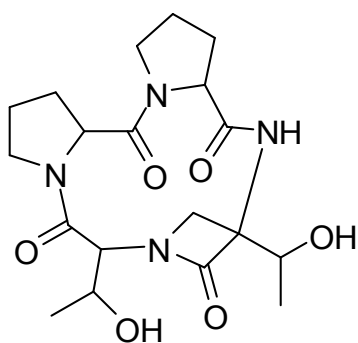
1. Un compuesto representado por:



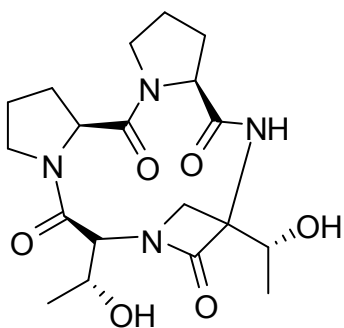
2. Un compuesto de la reivindicación 1 representado por:



3. Un compuesto representado por:



4. El compuesto de la reivindicación 2 representado por:



Doctor José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

Referencia: Expediente Núm. **16109193**

Solicitud de Patente de Invención titulada: "*Compuestos péptidos cíclicos como moduladores de receptores NMDA*"

Solicitante: Naurex, Inc.

Asunto: **RESPUESTA OFICIO NÚM. 7732. EXAMEN DE FONDO**

JUAN PABLO CONCHA DELGADO, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 30 de agosto de 2018.

## **1. Reivindicaciones**

Menciona el examinador que la reivindicación 1 carece de concisión y sustento descriptivo, pues reclama los hidratos de los compuestos reclamados. Sin embargo, según el examinador, la solicitud carece de información que permita verificar el verdadero desarrollo de dichos solvatos, ya que no se divulga el método que permite su obtención y no se caracteriza apropiadamente cada solvato incluyendo tipo de solvente y la relación de solvente/activo.

Además, menciona que la expresión "sustituido" utilizada en la definición de los radicales R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> carece de concisión, puesto que no incluyen la identidad de los sustituyentes ni la cantidad de los mismos.

## 2. Modificación a una solicitud en trámite

Con el objeto de atender a las anteriores observaciones y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486, presento un pliego reivindicatorio modificado conformado por 4 reivindicaciones.

El examinador podrá notar que la reivindicación 1 se eliminó del pliego reivindicatorio.

Las modificaciones se encuentran totalmente sustentadas en la memoria descriptiva originalmente presentadas.

## 3. Novedad

Una vez realizado el examen de novedad de la presente invención, el examinador realizó las siguientes objeciones:

3.1 Las características esenciales de los compuestos de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento **D2** (CID 14160063. Compound Summary for CID), y por lo tanto, la materia reivindicada en la presente solicitud no es nueva.

Con el objeto de atender a la anterior observación, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se eliminó la reivindicación 1.

3.2. Las reivindicaciones 2, 3, 5 y 6 no son nuevas porque la estructura divulgada en **D2** enseña un átomo de H en la posición equivalente a R<sup>9</sup> de la presente solicitud, un átomo H en la posición equivalente a R<sup>10</sup> de la presente solicitud; un grupo alquilo en cualquiera de las posiciones equivalentes a R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>; y H en los radicales correspondientes a R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>.

Con el objeto de atender a la anterior observación, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio, en el cual se eliminaron las reivindicaciones 2,3,5 y 6.

## 4. Nivel inventivo

El examinador realiza una serie de objeciones con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud:

4.1. El documento **D3** (WO2012/149389) se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque divulga péptidos de rapestinel (Glyx-13 o BV-101) los cuales son agonistas parciales del receptor NMDA útiles para tratar padecimientos relacionados con dicho receptor, donde el radical que corresponde a R<sup>4</sup> en la presente solicitud corresponde a un grupo hidroxilo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y el compuesto de D3 consiste en que la presente solicitud propone la ciclación de los péptidos para obtener profármacos de los mismos.

El efecto que logra el incluir esta diferencia consiste en proveer compuestos con beneficios farmacéuticos que sean capaces de unirse al sitio de unión a la glicina de los receptores NMDA.

Sin embargo, las técnicas de modificación de péptidos que permiten mejorar su estabilidad y sus propiedades farmacológicas se encuentran divulgadas en el documento **D4** (Artículo "*Converting a Peptide into a Drug: Strategies to Improve Stability and Bioavailability*").

Entre estas técnicas se incluye la ciclación de péptidos para obtener formas homodéticas o heterodéticas. Entre las técnicas más comunes se incluye la incorporación de cisteínas y grupos tiol. También se revela la facilidad de sintetizar fármacos cíclicos análogos a un péptido lineal depende de la secuencia, la composición de aminoácidos y la longitud del péptido.

La descripción presentada con esta solicitud carece de evidencia de algún efecto técnico atribuible a los compuestos reclamados, ya que ninguno de estos agentes ha sido evaluado. Los ejemplos 12 a 15 tan solo describen el protocolo experimental que se diseñó, pero no se ensayó ninguno de los compuestos reclamados, por lo cual no es posible evaluar si la materia es una solución al problema técnico. De hecho, no es posible corroborar la actividad terapéutica de ninguno de estos compuestos.

Por lo tanto, no existe información relacionada con el efecto de alguno de los compuestos reclamados como solución al problema técnico, ni tampoco se demuestra alguna ventaja en comparación con el arte previo. Así mismo, no se divulga que los péptidos cíclicos sean terapéuticamente activos, como tampoco existe información de la síntesis de los mismos para todas las variables estructurales propuestas, por lo cual se entiende que la solicitante espera obtener agentes análogos a los divulgados en D3 con la expectativa de modificar sus propiedades farmacológicas utilizando las técnicas que divulga el documento D4 a los cuales les atribuye de manera teórica actividad sobre NMDA.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de aplicar las técnicas de ciclación de péptidos propuestas por D4 sobre las moléculas divulgadas en D3 con la expectativa de lograr agentes más estables y llegar así al objeto de la reivindicación 4 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

4.2. Las reivindicaciones 8 y 9 no son inventivas porque los péptidos divulgados en **D3** enseñan la presencia de grupos hidroxilo en reemplazo de H en al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , y  $R^4$  es hidroxilo, y **D4** sugiere la ciclación de este tipo de péptidos para mejorar sus propiedades. Debido a que la solicitud carece de información técnica que evidencie la ventaja o efecto inesperado de estos compuestos, los mismos se consideran una alternativa a la cual se le atribuye una actividad de manera hipotética.

4.3. Los compuestos de las reivindicaciones 7, 10 y 11 no son inventivos porque el documento D4 enseña las ventajas de la ciclación de péptidos para proveer profármacos incluyendo las modificaciones N- y C- terminales, D4 explica que, en suero o plasma, muchos péptidos pequeños son degradados principalmente por exopeptidasas. Muchos de los L-aminoácidos se degradan rápidamente, usualmente dentro de pocos minutos. La protección terminal es sumamente utilizada para proveer estabilidad enzimática en fármacos peptídicos. De igual forma la ciclación también incrementa la estabilidad del péptido reduciendo la flexibilidad conformacional e incrementando la potencia, selectividad, estabilidad y biodisponibilidad. En consecuencia, las técnicas de modificación de péptidos utilizadas en estas reivindicaciones ya se habían divulgado en D4. Debido a que la solicitud carece de información técnica que evidencie la ventaja o efecto inesperado de estos

compuestos, los mismos se consideran una alternativa a la cual se le atribuye una actividad de manera hipotética.

## 5. Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud en estudio con respecto los documentos D3 y D4.

Como se mencionó anteriormente, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado. Su Despacho podrá notar que las reivindicaciones se limitaron a **dos compuestos específicos**.

Como se discutió en la respuesta anterior, el Examinador argumenta que los compuestos cíclicos de la presente solicitud son obvios por la enseñanza de los documentos **D3** y **D4**. En general, se presume que el documento **D3** enseña los péptidos base, mientras que el documento **D4** proporciona una estrategia para ciclarlos y así llegar a los compuestos reivindicados por la presente invención.

El documento **D4**, titulado "Convertir un Péptido en un medicamento": Estrategias para mejorar la estabilidad y la biodisponibilidad", reconoce las dificultades en el desarrollo de medicamentos peptídicos.

El documento **D4** afirma que, "Sin embargo, el desarrollo de péptidos como fármacos clínicamente útiles está muy limitado por su pobre estabilidad metabólica y baja biodisponibilidad, lo que se debe en parte a su incapacidad para cruzar fácilmente las barreras de membrana, tales como las barreras intestinales y hematoencefálicas.

Además, la referencia indica que la viabilidad de sintetizar un análogo cíclico de un péptido lineal depende de la secuencia, la composición de aminoácidos y la longitud del péptido. Como tal, la viabilidad de convertir un péptido en un grupo ciclado, sin afectar su actividad, **no es predecible**. La referencia, aunque en general alega que existe tal estrategia, **no proporciona una guía sobre qué tipo de ciclación** se puede usar para los compuestos específicos del documento **D3**. Una descripción general, sin proporcionar una estrategia específica que funcione para los compuestos específicos, **no puede considerarse una guía suficiente para un experto en la técnica**. Los compuestos reivindicados representan un grupo de compuestos estrecho y limitado con un tipo específico de ciclación que no se

revelan en los documentos D3 ni D4. Por lo tanto, los documentos D3 y D4 **no afectan el nivel inventivo de la solicitud en estudio.**

Teniendo en cuenta, el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos arriba expuestos, los compuestos de la presente invención **son inventivos** a pesar de la enseñanza general del documento **D4**.

Por lo tanto, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA DELGADO

C.C. núm. 80.416.654 de Bogotá

T.P. núm. 80.677 del C. S. de la J.

- Anexos:
- Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 4 reivindicaciones.
  - Recibo de pago por examen de patentabilidad



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado: 16109193**  
**Recibo: 18-83674**  
**Fecha: 02/11/2018**

**JUAN PABLO CONCHA DELGADO**  
**CC: 80.416.654**  
**Pago PSE No: 230646**  
**CUS: 382632657**

Patente PCT  
COMPUESTOS PÉPTIDOS CÍCLICOS COMO MODULADORES DE RECEPTORES NMDA

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                          | Cant. | Val. Unit.   | Subtotal     |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 1,053,500 | \$ 1,053,500 |
| TOTAL |             |                                                                              |       |              | \$ 1,053,500 |