



Señor

José Luis Salazar López

Director de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT 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*.

Asunto: Respuesta al Oficio No. 6255 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. 6255 de 2018, bajo los siguientes términos:

1. Título:

Solicitamos respetuosamente a este Despacho tener como título de la invención el siguiente:

Kits de Partes que Comprende un Complejo de Quelato de un Polímero de Ácido Nucléico y un Análogo de Nucleósido/Nucleótido

2. Reivindicaciones:

- La reivindicación 1 se ha modificado limitando los NAPs a aquellos de secuencia SEQ ID NO 2, SEQ ID NO 10, SEQ ID NO 11 y SEQ ID NO 13.
- Se ha eliminado la Reivindicación 12.
- El Examinador considera que las reivindicaciones 1-2 y 11 no están correctamente sustentadas en la descripción.

Entendemos que esta objeción se debe a que en la descripción sólo se describe un kit de partes con efectos sinérgicos que comprende quelatos de calcio de NAP REP 2055 SEQ ID NO 2, o NAP REP 2139 SEQ ID NO 10, o NAP REP 2163 SEQ ID NO 11, o NAP REP 2165 SEQ ID NO 13 y entecavir o tenofovir disoproxil fumarato.



En base a ello, el solicitante está dispuesto a limitar las reivindicaciones a un agente farmacéuticamente aceptable que comprende un complejo de quelato de SEQ ID NO 2, 10, 11 o 13. Sin embargo, querría mantener la lista del segundo agente farmacéuticamente aceptable tal y como está (lamiduvina, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina, tenofovir o una prodroga de tenofovir, entricitabina, clebudina, besifovir, elvucitabina, valactato de lagocivlovir, mesilato de pradefovir, o valtorcitabina).

Todos estos segundos agentes farmacéuticamente aceptables son análogos de nucleósidos/nucleótidos, conocidos en el estado de la técnica, que inhiben la polimerasa del VHB. Es ampliamente conocido que todos estos análogos de nucleótidos/nucleósidos reducen las copias de cccDNA de dentro del núcleo. La adición/combinación con un polímero de ácido nucleico (NAPs) que consiste en la SEQ ID NO 2, 10, 11 o 13, permite, como se explica en el párrafo 0060, 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, demostrados con NAP REP 2055 SEQ ID NO 2, o NAP REP 2139 SEQ ID NO 10, o NAP REP 2163 SEQ ID NO 11, o NAP REP 2165 SEQ ID NO 13 y entecavir o tenofovir disoproxil fumarato, aceleran la respuesta antiviral a la terapia y/o la eliminación del cccDNA de las células infectadas, acortando así el tiempo de terapia requerido para obtener una supresión sostenida de la infección una vez finalizado el tratamiento.

Por ello, la demostración de un efecto sinérgico con NAP REP 2055 SEQ ID NO 2, o NAP REP 2139 SEQ ID NO 10, o NAP REP 2163 SEQ ID NO 11, o NAP REP 2165 SEQ ID NO 13 y entecavir o tenofovir disoproxil fumarato, permite reivindicar de forma predecible que se observará la misma respuesta con todos los análogos de nucleótidos/nucleósidos, inhibidores de la polimerasa de VHB, dado que dicho análogos son una clase muy conocida de agentes antivirales cuya actividad contra la infección del VHB ocurre por el mismo mecanismo de acción: esta clase de compuestos actúa como terminadores de cadena retardados o inmediatos, compitiendo con sustratos de nucleótidos naturales durante la elongación de la cadena de ADN.

- El Examinador considera que las reivindicaciones 3-10 no son claras, toda vez que las modificaciones 2'Ometil ribosa y 5' metilcitosina no corresponden a una



característica del kit de partes, sino corresponden a una característica del ingrediente activo contenido en este.

Dado que las modificaciones 2'O-metil ribosa y 5'metilcitosina no se corresponderían con características del kit de partes, el cliente quiere argumentar que estas características están definiendo propiedades/modificaciones del primer agente farmacéuticamente aceptable que comprende un complejo quelato de SEQ ID NO 2, 10, 11 o 13.

- La reivindicación 12 no es clara, porque reclama que tanto el quelato cálcico de fosforotioato de NAP como el entecavir o tenofovir disoproxil fumarato se encuentran en la misma composición farmacéutica, lo que implica que no existe un kit de partes.

Para superar esta objeción, hemos eliminado esta reivindicación.

3. Examen de Patentabilidad

Con respecto a la objeción a la actividad inventiva, a la luz de **D1** (WO2014032176) y **D3** (WO2013170386), el solicitante quiere argumentar que el documento **D3** describe una composición que comprende un complejo de quelatos de polímeros de ácido nucleico (NAPs) junto con al menos un polipéptido o polipéptido pegilado, como p.ej. interferón. El documento **D1** muestra una composición que combina un complejo de quelato de NAP junto con un agente inmunoterapéutico (tal como interferón) para tratar infecciones por hepatitis B (VHB) y hepatitis D (HDV).

Por su parte, 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. Además, la sinergia observada tras la combinación de los complejos quelato y los análogos de nucleos(t)idos



fue inesperada, no descrita anteriormente en el estado de la técnica, e identifica una nueva modalidad terapéutica no solo para la infección por VHB, sino también para la infección HDV, ya que la infección por HDV no está directamente dirigida por análogos de nucleótidos, pero se ve afectada por las tasas mejoradas de pérdida de HBsAg. Por lo tanto, la composición descrita en la presente invención no requiere el uso de inmunoterapia (como se enseña específicamente en **D1** o **D3**) para lograr un control sostenido de la infección por VHB después del tratamiento, lo cual sería una mejora terapéutica importante, dada la poca tolerabilidad de la inmunoterapia en muchos pacientes. Esta nueva combinación es eficaz en ausencia de inmunoterapia, lo cual tiene las ventajas importantes de mejorar la tolerabilidad del tratamiento y reducir la incidencia de efectos secundarios hematológicos y de otro tipo que se sabe que ocurren con la inmunoterapia. No habría sido obvio combinar estos compuestos juntos, especialmente en ausencia de inmunoterapia, ya que la eficacia del tratamiento únicamente con análogos de nucleos(t)idos inhibidores de la polimerasa de VHB en el aclaramiento de HBsAg es extremadamente escaso y, por lo tanto, una persona experta en la materia no se vería motivada a combinar dicha molécula con complejos de quelatos de NAP, por ejemplo. Como máximo, dicha persona hubiera procedido con una combinación triple a la vista de **D1** y / o **D3** (NAPs + interferón + análogos de nucleos (t) idos).

En consecuencia, en las referencias **D1** y/o **D3**, el uso de un análogo nucleótidos/nucleósidos se contempla sólo como tercer (y opcional) componente, además del complejo de quelato de los NAPs y el agente inmunoterapéutico (por ejemplo, interferón). En ninguna parte se contempla o sugiere que eliminar el agente inmunoterapéutico y reemplazarlo con un análogo de nucleósidos/nucleótidos en **D1** y/o **D3** lleve a obtener la respuesta sinérgica observado en la presente solicitud. Es importante destacar que **D1** y **D3** enseñan que la inclusión de un agente inmunoterapéutico es un componente esencial y debe estar presente en cualquiera de los enfoques de combinación discutidos que incluyen complejos de quelatos de NAPs. En el momento en el que se presentó la solicitud, era bien conocido en el estado de la técnica que todos los análogos de nucleos(t)idos ejercían su efecto clínico bloqueando la transcriptasa inversa de VHB y, por lo tanto, no eran 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.



En base a estos argumentos, se considera que las reivindicaciones son nuevas e inventivas con respecto a los documentos **D1** y **D3** citados por el Examinador.

En conclusión, la presente solicitud, con motivo de los cambios y comentarios señalados anteriormente, cumple ahora con todos los requisitos de patentabilidad, de novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, subsanando de esta forma todas las objeciones a la patentabilidad de la misma.

En vista de todo lo anterior, ruego a usted estudiar nuevamente la solicitud con base en las modificaciones realizadas y proceder de conformidad.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

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



BANDEJA DE ENTRADA >

NC2018/0010679 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente NC2016/0005877

Datos de la solicitud

Número de solicitud
Referencia
Fecha de radicación
Estado
Observaciones
Nota adicional

NC2018/0010679
PX 88.8/16 CO
03 oct 2018
Presentada

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)
001	REPLICOR	INC.	Dirección Física : Suite D-101 6100 Royalmount Avenue Montréal, Québec H4P 2R2 (CA)

Contacto de la solicitud

Número de identificación	Nombre	Dirección	Ciudad	Código postal	País	Tipo de dirección
--------------------------	--------	-----------	--------	---------------	------	-------------------

3/10/2018

NC2018/0010679 - NC Modificación a las reivindicaciones - Solicitado en Patente NC2016/0005377

79339809

JUAN CARLOS
CUESTA QUINTERO

CLL 72 # 10 -07
OFC 603

BOGOTÁ

CO

Dirección
Física

1 Casos asociados

Número de solicitud	Tipo de solicitud	Tipo de enlace	Título/Denominación	Fecha de radicación	Estado(s)	Titular
<u>NC2016/0005877</u>	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.

En línea: 17 de agosto 1, 3, 4, 6, 8, 7 y 10 P2) (571)5870000, Call center: (571)5820400 Línea gratuita nacional 01801-810168
Atención al cliente: Bogotá, Colombia - (571) 5820400 - Bogotá D.C. - Colombia

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 PSE

A continuación encontrará el detalle de su transacción:

Número Id del Pagador	79339809
Numero de Factura	257929
Identificador de Pago	2436456
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	\$155,500.00
IP Origen	172.31.41.155
Nro. de Factura o Referencia de Pago	61602624
Fecha de Creación	03/10/2018 11:27:59 a.m.
Banco	BANCOLOMBIA
Número de Confirmación/CUS	374285270
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. 2; SEQ ID NO. 10; SEQ ID NO 11 o SEQ ID NO 13; 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, clevudina, 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. 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

5 ribosa.

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

10 modificación 2'O metilo.

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.

15

8. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las citosinas presentes como 5'metilcitosina.

20

9. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende una modificación 2'O metil de ribosa y una 5'metilcitosina.

25

10. El kit de partes 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

30 5'metilcitosina.

11. El kit de partes 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.

5

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

10

REIVINDICACIONES

1. Un kit de partes que comprende un primer agente farmacéuticamente
5 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;~~
10 ~~SEQ ID NO 11, SEQ ID NO 12, o 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:
15 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.
- 20 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
25 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.

20

8. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las citosinas presentes como 5'metilcitosina.

25

9. El kit de partes de una cualquiera de las 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 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.

5

11. El kit de partes 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.

10

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

15

~~13~~12. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada porque dichos agentes farmacéuticamente aceptables primero y segundo se incluyen en composiciones farmacéuticas separadas.

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. 2; SEQ ID NO. 10; SEQ ID NO 11 o SEQ ID NO 13; 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. 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

5 ribosa.

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

10 modificación 2'O metilo.

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.

15

8. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende todas las citosinas presentes como 5'metilcitosina.

20

9. El kit de partes de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada porque el polímero de ácido nucleico además comprende una modificación 2'O metil de ribosa y una 5'metilcitosina.

25

10. El kit de partes 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

30 5'metilcitosina.

11. El kit de partes 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.

5

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

10