

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Calle 151 No. 18A-34

Oficina 409 Bogotá D.C.

C.P. 110131166 - Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 320 334 0887

Fax +57 1 812 3335

<http://www.tobos.com.co>

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2018/0009132

Solicitantes: SCT II LLC.

AURANSA INC.

Título antiguo: “Composiciones farmacéuticas y métodos para contrarrestar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia”

Título nuevo: “Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más agentes contra el cáncer y un agente de protección contra la cardiotoxicidad”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO OFICIO No. 200522

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad A SCT II LLC. y la sociedad AURANSA INC., respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término de plazo.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Título

1.1.1. El Examinador establece que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual sugiere el título “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UNO O MÁS FÁRMACOS DE QUIMIOTERAPIA (AGENTES CONTRA EL CÁNCER) O AGENTES BIOLÓGICOS Y UN AGENTE DE PROTECCIÓN CONTRA LA CARDIOTOXICIDAD”.

1.2.1. En respuesta a la objeción del Examinador, las solicitantes aceptan el título propuesto por el Examinador, pero con una pequeña modificación así:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UNO O MÁS AGENTES CONTRA EL CÁNCER Y UN AGENTE DE PROTECCIÓN CONTRA LA CARDIOTOXICIDAD”.

1.2. Reivindicaciones – Composición

1.2.1. El Examinador indica que las reivindicaciones 1 a 18 no son claras, porque en ninguna reivindicación se está caracterizando correctamente alguna composición, es decir, proporciones y forma farmacéutica precisa de agentes activos y excipientes.

1.2.2. Para atender esta observación, las solicitantes señalan que los ingredientes activos, sus relaciones molares y en peso, así como la forma farmacéutica de la composición reclamada, se especifican en las reivindicaciones 1 a 18. En particular, los agentes protectores adecuados para la composición reclamada se especifican en las reivindicaciones 2 a 6, en las reivindicaciones 7 a 9 se especifica la forma farmacéutica de la composición, en las reivindicaciones 10 a 14 se especifican los agentes anticancerígenos adecuados para la composición y en las reivindicaciones 15 y 16 se especifica la proporción molar y proporción en peso, respectivamente, del agente protector con respecto al agente anticancerígeno en la composición; en consecuencia, se insiste en las reivindicaciones tal y como se encuentran redactadas actualmente.

1.3. Reivindicaciones – Concisión

1.3.1. El Examinador señala que el pliego reivindicatorio no es conciso, porque se presentan distintas combinaciones de agentes farmacéuticos que no tienen un único concepto inventivo, sino que se reivindican distintas combinaciones que podrían alejarse unas de otras del objeto de la invención que se desea proteger.

1.3.2. En respuesta a la observación del Examinador, las solicitantes señalan que el concepto inventivo común a todas las reivindicaciones de la solicitud es la composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno y un agente protector. Las reivindicaciones 2 a 14 buscan especificar los agentes anticancerígenos y protectores adecuados para la invención, los cuales han demostrado ser efectivos para prevenir, reducir o eliminar cardiopatías inducidas por quimioterapias.

Adicionalmente, las reivindicaciones 15 y 16 especifican las proporciones molares y en peso de los componentes de la composición reclamada, por lo cual todas las características técnicas esenciales de la invención se encuentran definidas en el capítulo reivindicatorio.

1.4. Reivindicaciones – Error tipográfico

1.4.1. El Examinador sugiere que la reivindicación 7 no es clara debido a un error tipográfico que incluye la palabra “fisetina” inadecuadamente.

1.4.2. Atendiendo a la sugerencia del Examinador, se elimina la palabra “fisetina” de la reivindicación 7.

1.5. Reivindicaciones – Claridad y precisión

1.5.1. El Examinador indica que las reivindicaciones 19 y 20 no son claras al no precisar las características del “kit” enunciado, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales que conforman una unidad funcional.

1.5.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece lo siguiente con respecto a los kits de partes:

“(…) la solicitud de protección mediante patente de un kit-de-partes debe ser considerada como invención elegible para estudio de patentabilidad cuando el centro de la invención es una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica, en la que el producto será comercializado en forma de kit-de-partes.

(…)

Cuando el examinador encuentre una divulgación en la que las reivindicaciones se dirigen a una combinación concreta de compuestos activos o de unidades funcionales podrá aceptar las reivindicaciones en la forma de un kit-de-partes cuando evidencie el efecto técnico inesperado a partir de lo mencionado en el capítulo descriptivo y en los documentos y argumentos que aporta el solicitante se evidencia el efecto inesperado.”¹

Teniendo en cuenta la anterior, las solicitantes desean insistir en las reivindicaciones 19 y 20, por cuanto el centro de la invención es una combinación nueva e inventiva de tres compuestos activos, es decir, un agente anticancerígeno y dos agentes protectores, cuya finalidad terapéutica consiste en prevenir, reducir o eliminar las cardiopatías inducidas por quimioterapia. El efecto técnico de esta composición se encuentra soportado en los ejemplos descritos en la solicitud, particularmente, en los ejemplos 25 a 30.

1.6. Reivindicaciones – Método

1.6.1. El Examinador afirma que las reivindicaciones 21 a 31 no son claras, porque no se define correctamente un método *in vitro*, sino que simplemente se le adicionó tal palabra “*in vitro*” a las anteriores reivindicaciones de método de tratamiento, sin hacer una caracterización adecuada al método de preferencia.

1.6.2. Para atender la observación del Examinador, las solicitantes señalan que el método reclamado en las reivindicaciones 21 a 31 se encuentra soportado en las páginas 43 (líneas 22 a 31), 44 (líneas 23 a 33) y 47 (líneas 3 a 16), así como en los ejemplos 14 y 17 a 20, de la descripción de la presente solicitud, donde se describen los resultados de distintos ensayos *in vitro* realizados de acuerdo al método reclamado en estas reivindicaciones con el fin evaluar su efectividad.

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Páginas 146 a 148.

2. UNIDAD DE INVENCION

2.1. El Examinador expresa que la solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, teniendo en cuenta las enseñanzas del estado de la técnica, específicamente en WO2015138186 y US2015018294.

Los conceptos técnicos inventivos identificados por el Examinador son:

“Grupo inventivo 1: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como miricetina, (reivindicación parcial 1, reivindicaciones 2, 7 a 16 y 21 a 31).

Grupo inventivo 2: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como vitexina, (reivindicación parcial 1, reivindicación 6).

Grupo inventivo 3: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como robinetina, (reivindicación parcial 1, reivindicación 3).

Grupo inventivo 4: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como tricetina, (reivindicación parcial 1, reivindicación 4).

Grupo inventivo 5: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como fisetina, (reivindicación parcial 1, reivindicación 5).

Grupo inventivo 6: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como 7, 3', 4', 5'- tetrahidroxiflavona, (reivindicación parcial 1).

Grupo inventivo 7: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y un agente protector tal como miricetrina, (reivindicación parcial 1).

Grupo inventivo 8: Una composición farmacéutica que comprende un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma, un primer agente protector y un segundo agente protector (reivindicaciones 17 y 18).

Grupo inventivo 9: Un kit que comprende a. un agente protector seleccionado de entre un grupo que consta de miricetina, vitexina, robinetina, tricetina, fisetina, 7, 3, 4, 5'-tetrahidroxiflavona y miricitrina; y b. un agente anticancerígeno seleccionado del grupo que consiste de: a) una antraciclina o una sal de la misma, y b) un inhibidor de proteasoma y adicionalmente de dexrazoxano (reivindicaciones 19 y 20)."

Teniendo en cuenta lo anterior, el Examinador menciona que la búsqueda del estado de la técnica y examen de patentabilidad fueron realizados para el grupo inventivo 1.

2.2. Las solicitantes respetuosamente expresan su desacuerdo con la objeción del Examinador, puesto que, como él mismo reconoce, sí hay un concepto inventivo común a todas las reivindicaciones de la solicitud: una composición que comprende un agente anticancerígeno y un agente de protección contra la cardiotoxicidad. Adicionalmente, en el análisis realizado por el Examinador los grupos inventivos 1 a 7 tienen en común la reivindicación 1, por lo cual también se reconoce la unidad de invención de la solicitud.

Por lo tanto, la objeción respecto a la unidad de invención se debe a un análisis *a posteriori*, puesto que el Examinador considera que la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo. En consecuencia, las solicitantes presentan sus argumentos detallados a favor del nivel inventivo de la solicitud en la sección 5 del presente memorial.

3. Modificación voluntaria

3.1. Las solicitantes presentan un capítulo descriptivo modificado en el cual han corregido un error tipográfico presente en la página 61, línea 10. De esta forma, se reemplaza la expresión “75 g de la dosis de 100 mg” por “75 mg de la dosis de 100 mg”.

4. EXAMEN DE PATENTABILIDAD – NIVEL INVENTIVO

4.1. El Examinador informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, el nivel inventivo de la invención se encuentra afectado por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2015138186	“METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOMYOPATHY USING NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS”	17/Septiembre/2015
D2	US2015018294	“MODULATORS OF TOUSLED KINASE IN CELLULAR PROCESSES”	15/Enero/2015

En cuanto a la reivindicación 1 el Examinador considera que:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga métodos y composiciones para el tratamiento de la

miocardiopatía inducida por antraciclinas y particularmente la miocardiopatía inducida por doxorrubicina, usando antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1). Particularmente se enseña el antioxidante miricetina como uno de los agentes de protección (pág. 1, líneas 16 a 20 y pág. 23, línea 13).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y lo revelado en el documento D1 consiste en la presencia de un inhibidor de proteasoma.

No hay efecto asociado a esta diferencia, porque a partir de la descripción no es posible determinarlo. En este punto vale la pena señalar, que no se evidencia en los ensayos o ejemplos, una composición completa con activos y excipientes y con las proporciones de cada uno, que demuestre algún efecto técnico sorprendente o inesperado. Nótese que se proponen distintas combinaciones, pero no es posible determinar la que es de interés para el solicitante y que sustente el requisito de nivel inventivo.

(...)

El documento D2 ya sugiere la inclusión de un nuevo agente anticancerígeno, que puede estar en composiciones farmacéuticas junto con doxorrubicina y miricetina. En el documento D2 se revelan métodos y agentes farmacéuticos para inhibir la actividad de la quinasa de tipo Tousled, proporcionando una mayor protección contra los agentes que dañan el ADN, incluida la irradiación (IR) y los agentes quimioterapéuticos (abstract y párr. [0004]). Particularmente se enseñan composiciones que pueden comprender doxorrubicina, miricetina y bortezomib como agente inhibidor de proteasoma (párr. [0059], [0168] y reivindicación 9).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia al observar las posibles combinaciones entre agentes anticancerígenos y protectores antioxidantes del documento D2, habría podido adicionarlas en las composiciones del documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud de manera obvia.”

4.2. Adicionalmente, el Examinador establece acerca de las reivindicaciones dependientes que las reivindicaciones 2, 7 a 16 y 21 a 31 (grupo inventivo 1) no mencionan alguna característica que aporte nivel inventivo a las composiciones de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

5.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“Artículo 18. Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

5.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- *Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- *Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- *Superación de un prejuicio técnico (...).*
- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- *Efecto técnico sorprendente.*
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...)."²*

Precisamente, las enseñanzas contenidas en D1 y D2 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto los documentos D1 y D2, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que se pretende resolver con la composición farmacéutica de la presente solicitud.

5.3. El documento D1 se refiere a composiciones de antagonistas del receptor de la Neuroquinina-1 (NK-1) para el tratamiento de cardiomiopatías inducidas por antraciclinas. Este documento también reclama un método de tratamiento que consiste en la administración secuencial o simultánea a un paciente de una composición de un antagonista del receptor de NK-1, específicamente aprepitant, con una antraciclina como doxorrubicina. La composición reclamada en la solicitud comprende además un principio activo adicional seleccionado de un antioxidante, un quelante de hierro, una estatina, un antagonista del receptor de endotelina-1 y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (página 4, líneas 1 a 16).

Sin embargo, este documento no menciona las proporciones del antagonista de NK-1, de la antraciclina o del principio activo adicional en la composición reclamada. Adicionalmente, no se proporcionan datos sobre la efectividad de la composición en el tratamiento de cardiomiopatías, puesto que el ejemplo 1 de la solicitud solamente se enfoca en la actividad de mediación de los neuropéptidos del sistema nervioso en la remodelación del miocardio, la cual ocurre mediante un mecanismo que involucra mastocitos cardiacos, el factor de necrosis tumoral TNF- α y metaloproteinasas de matriz (MMP por sus siglas en inglés) (página 41, líneas 24 a 28).

A pesar de que los ejemplos 2 a 5 de D1 inicialmente buscan determinar si el receptor de NK-1 previene o reversa efectos indeseados inducidos por antraciclinas, verificar el efecto de uno o más principios activos adicionales cuando se administran con aprepitant para atenuar la remodelación del miocardio

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 135.

inducido por antraciclina y también mencionan estudios en primates no humanos y estudios clínicos, solo se plantea la ejecución de dichos estudios puesto que de acuerdo a lo divulgado en D1 estos aún no se han llevado a cabo. Por lo tanto, no hay una evidencia clara de la efectividad de la composición que comprende un antagonista del receptor NK-1, una antraciclina y un principio activo adicional para el tratamiento de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

5.4. En contraste, la composición de la presente solicitud comprende un agente anticancerígeno y un agente protector para el tratamiento efectivo de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, en donde la proporción molar del agente protector en relación con el agente anticancerígeno es entre 1:1 a aproximadamente 1000:1 (reivindicaciones 1 a 15). Es decir, la composición de la presente solicitud no requiere la presencia de antagonistas de receptores de neuropéptidos para el tratamiento efectivo de cardiomiopatías inducidas por agentes anticancerígenos.

Adicionalmente, la composición reclamada en la presente solicitud puede reducir la toxicidad mitocondrial y la apoptosis de los cardiomiocitos hasta en un 100% en comparación con cardiomiocitos expuestos a un tratamiento contra el cáncer en ausencia de un agente protector. Por ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a una formulación conjunta de doxorubicina 1 micro molar y de miricetina 115 micro molar durante al menos 48 horas puede reducir la toxicidad mitocondrial en un 30%, en comparación con los cardiomiocitos expuestos a doxorubicina 1 micro molar (página 43, líneas 22 a 32 y página 44, líneas 23 a 33).

5.5. Asimismo, la composición farmacéutica reclamada reduce la disfunción electrofisiológica inducida por tratamientos contra el cáncer. Por ejemplo, la exposición de cardiomiocitos a una formulación conjunta de doxorubicina 1µM y de miricetina 100 µM durante al menos 24 horas puede producir una disminución menor a 5% en el número de electrodos activos. De igual manera, la composición reduce entre un 30 y un 90% el riesgo de que un paciente padezca cardiotoxicidad inducida por tratamientos contra el cáncer (página 47, líneas 3 a 16 y página 48, líneas 1 a 14).

En particular, los ejemplos 14, 17 a 20 y 25 a 30 de la presente solicitud muestran la efectividad en el tratamiento de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia con la composición farmacéutica reclamada en la presente solicitud, tanto en ensayos *in vitro* como en estudios realizados en pacientes con cáncer de mama, cáncer de hígado y cáncer de pulmón.

5.6. Con respecto al documento D2, este documento reclama una combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que comprende un inhibidor de la quinasa Tousled (TLK, por sus siglas en inglés) y un agente quimioterapéutico y/o radioterapia o radioinmunoterapia (párrafo [0033]). El inhibidor TLK es una fenotiazina antipsicótica que potencia la muerte celular inducida por radioterapia (párrafo [0037] y [0039]).

El documento D2 menciona el uso de polifenoles como la miricetina, kaempferol, vitexina, fisetina y qercitina como activadores de TKL (párrafo [0102]), con el fin de proporcionar protección o tratar los efectos de la radiación ionizante en un sujeto (párrafo [0017]). Sin embargo, no menciona o sugiere que

estos activadores de TKL puedan ser utilizados para la protección o tratamiento de cardiomiopatías inducidas por quimioterapia.

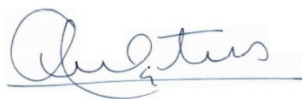
5.7. Adicionalmente, D2 sugiere el uso de bortezomib en combinación con el compuesto modulador de TKL de la invención como un agente terapéutico adicional para el tratamiento del cáncer ([00168]), sin embargo, contrario a lo afirmado por el Examinador, no se sugiere o menciona que esta combinación también pueda comprender un agente de protección para prevenir o tratar cardiomiopatías.

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia no habría incorporado las enseñanzas de D2 en la invención reclamada en D1, por cuanto la composición reclamada en D2 está dirigida únicamente al tratamiento del cáncer y no a la reducción, prevención y eliminación de las cardiomiopatías inducidas por quimioterapia.

5.8. Teniendo en cuenta lo anterior, los documentos citados en el arte previo, ya sea en combinación o de manera individual, no llevarían a una persona normalmente versada en la materia a obtener la composición que comprende un agente anticancerígeno y un agente protector de la presente solicitud. En consecuencia, la reivindicación 1 así como sus reivindicaciones dependientes cuentan con nivel inventivo frente a las enseñanzas de D1 y D2.

6. Solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648