

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Tel +57 1 812 3335

Cel +57 315 790 1662

Fax +57 1 812 3335

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2018/0013077

Solicitante: ONCOARENDI THERAPEUTICS S.A.

Título inicial: “Inhibidores de la arginasa y sus aplicaciones terapéuticas”

Nuevo título: “Compuestos derivados de ácido 1-amino-5- (2-boronoetil)-2- ciclohexano sustituido-1-carboxílico, sus estereoisómeros, racematos, sales y composiciones farmacéuticas que los contienen”

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 14770

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 ONCOARENDI THERAPEUTICS S.A., respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al primer examen de patentabilidad dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido examen de patentabilidad 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. EXCEPCIÓN DE PATENTABILIDAD

1.1. Reivindicaciones – Artículo 20, Decisión 486

1.1.1. La Examinadora establece que objeto de la reivindicación 16 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que menciona “un método para inhibir la arginasa I, arginasa II, o una combinación de los mismos en una célula, que comprende poner en contacto la célula con al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 (...)”, puesto que es un método de tratamiento.

1.1.2. En vista de los argumentos planteados por la Examinadora, la Solicitante retira la reivindicación 16 del pliego reivindicatorio.

2. DE LA SOLICITUD DE LA PATENTE

2.1. Título

2.1.1. La Examinadora argumenta que el título “INHIBIDORES DE LA ARGINASA Y SUS APLICACIONES TERAPÉUTICAS” no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual sugiere el siguiente título: “COMPUESTOS DERIVADOS DE ÁCIDO 1-AMINO-5-(2-BORONOETIL)-2- CICLOHEXANO SUSTITUIDO-1-CARBOXÍLICO, SUS ESTEREOISÓMEROS, RACEMATOS, SALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN”.

2.1.2. La Solicitante expresa que está de acuerdo con la Examinadora, y acepta el nuevo título propuesto.

2.2. Reivindicaciones – Términos no limitativos

2.2.1. La Examinadora sugiere eliminar el término “*opcionalmente*” de la reivindicación 1, por cuanto es un término no limitativo que le resta claridad a la reivindicación.

2.2.2. La solicitante retira el término “*opcionalmente*” y modifica la reivindicación 1 de manera que se aclara que los radicales del compuesto representado por la estructura de fórmula (Ib) pueden encontrarse tanto sustituidos como no sustituidos.

2.3. Reivindicaciones – Sustento en la descripción

2.3.1. La Examinadora menciona que las reivindicaciones 1, 9 a 15 no tienen sustento en la descripción los siguientes términos: “*tautómero, éster, solvato, polimorfo, metabolito activo, profármaco*”.

2.3.2. En respuesta a la observación de la Examinadora, la Solicitante retira del capítulo reivindicatorio los términos “*tautómero*” “*polimorfo*”, “*metabolito activo*”, y “*profármaco*”.

2.3.3. Con respecto a los términos “*éster*” y “*solvato*”, la Solicitante desea insistir en ellos, puesto que sí encuentran sustento en la descripción. Específicamente, se mencionan los ésteres de ácido borónico en los ejemplos 44 y 45; y los solvatos son comunes en el área de los compuestos farmacéuticos orgánicos y sus propiedades biológicas son generalmente muy cercanas a las de los compuestos no solvatados. Por lo anterior, la Solicitante desea mantener los términos “*éster*” y “*solvato*” dentro del alcance de la solicitud.

2.4. Se presenta pago por modificaciones voluntarias al capítulo reivindicatorio y por segundo examen de patentabilidad.

3. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

3.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades en este caso, el nivel inventivo del objeto de la solicitud se encuentra afectado por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013158262	“Ring constrained analogs as arginase inhibitors”	24 de octubre de 2013
D2	WO2012058065	“Boronates as arginase inhibitors”	03 de mayo de 2012

3.2. Nivel Inventivo

3.2.1. En cuanto a la reivindicación 1 la Examinadora considera que:

“El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 2 porque divulga compuestos análogos de ácido borónico como inhibidores potentes de arginasa I y arginasa II. Estos compuestos son utilizados para el manejo de enfermedades tales como: disfunción eréctil, hipertensión pulmonar, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, asma, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades fibróticas (Resumen, pág. 1, Párr. [0001]-[0002]; pág. 9, Párr. [0032]-[0033], pág. 10, Párr. [0034]-[0039]; Tabla 3, Párr. [0138]; reivindicación 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D1 consiste en que el anillo central es un ciclohexano con sustitución en posición 2 con R’.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el ciclohexano con sustitución en posición 2 con R’, puesto que la descripción revela datos de IC50 de inhibición de - [ARG-1 y ARG-2 de la tabla 3 (especialmente, Pág. 273-279) y que demuestren un efecto sorprendente o mejorado frente al estado de la técnica ya que el documento D1 enseña datos de IC50 de inhibición de ARG-1 y ARG-2 muy semejantes a los de la presente solicitud.

(...)

Sin embargo, el incluir el ciclohexano con sustitución en posición 2 con R’ para obtener el compuesto de fórmula I y (Ib-1), ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de arginasa I y arginasa II, cuyo núcleo puede ser un ciclohexano sustituido en posición 2 por grupos que están contemplados dentro de las definiciones de R’ de la presente solicitud; también se

refiere a composiciones farmacéuticas que los contienen (Resumen; pág. 1, Párr. [0001]-[0002]; Pág. 2, Párr. [0006] - Pág. 4, Párr. [0019]; Tabla 2, pág. 130-137, Párr. [0411]; Reivindicación 1, 22).

De otro lado, el documento D2 contempla estereoisómeros y racematos de los compuestos (Tabla 2, pág. 130-137, Párr. [0411]) y las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I) (Pág. 2, Párr. [0006] - Pág. 4, Párr. [0019]; Reivindicación 22).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un ciclohexano con sustitución en posición 2 con R' del documento D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de las reivindicaciones 1 y 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 14, así como la reivindicación 15 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 14 así como la 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al compuesto de las reivindicaciones 1 y 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.”

3.2.2. Argumentos a favor del nivel inventivo de la invención

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.”

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 lo siguiente acerca de 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:

(...)

- 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 (porque los expertos se encuentran muy lejos de la solución):*

prejuicio técnico es el hecho de que los especialistas, en el campo técnico correspondiente, piensen que sólo hay una forma de resolver el problema técnico. Si la invención se realiza para eliminar dicho prejuicio, adoptando medios técnicos no utilizados anteriormente, es indicio a favor de la existencia de nivel inventivo.

- Efecto técnico sorprendente.

- Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias.”¹

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 dichos documentos, 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 de la presente solicitud. Del mismo modo, la invención de la presente solicitud demuestra efectos técnicos sorprendentes y superiores en comparación con los compuestos divulgados en el estado de la técnica.

En primer lugar, la Solicitante desea resaltar que tanto el documento D1 como D2 fueron incorporados como referencia en la descripción, (pág. 3, párr. 1, líneas 11 y 9, respectivamente) en donde se mencionaba la literatura que divulga inhibidores de la arginasa que contienen boro. Por lo tanto, dichos documentos ya habían sido considerados por la Solicitante, y aun así se considera necesario investigar la inhibición de las arginasas y descubrir tratamientos para afecciones asociadas con la expresión elevada de las arginasas. Específicamente, se plantea la necesidad de *“explorar nuevos andamios moleculares que inhiban eficazmente las arginasas y, por lo tanto, pueden actuar como agentes terapéuticos para el tratamiento de estas afecciones.”* (pág. 3, párr. 3, de la descripción)

Puede que los compuestos descritos en D1 y D2 realicen funciones similares a las de los compuestos de la invención, sin embargo, la disposición espacial es diferente. El documento D1 revela pequeñas moléculas terapéuticas, que son principalmente lineales o ramificadas. Por otro lado, las moléculas descritas en D2 comprenden un anillo central de ciclo hexano, pero tiene sustituyentes en la posición orto, mientras que la composición de la invención presenta sustituyentes en la posición meta. Por lo tanto, debido a estas diferencias, las características químicas y las mejoras obtenidas en la invención no se obtienen al incluir las enseñanzas del documento D2 en el compuesto de D1.

Adicionalmente, los documentos D1 y D2 no divulgan o sugieren ninguna enseñanza que motive a la persona normalmente versada en la materia a experimentar partiendo del estado de la técnica conocido hasta obtener las estructuras de la fórmula Markush (Ib) que presenta esta invención. De hecho, en la fórmula (Ib) el enlace que une la porción de ácido borónico principal es -CH₂CH₂- (contrario a -CH₂CH₂CH₂-, como es el caso de las estructuras del estado de la técnica) que es una estructura más definida a nivel conformacional y contiene menos enlaces rotativos. Lo anterior puede resultar en

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. Página 135.

mejores parámetros farmacocinéticos (especialmente biodisponibilidad y aclaramiento), así como selectividad hacia otras proteínas y estabilidad metabólica, lo que resulta en un desprendimiento oxidativo de ácido bórico más lento.

El diseño de los compuestos descritos en la presente invención apuntaba a la inhibición de la actividad de la arginasa en el interior de las células y a presentar buenos factores farmacocinéticos, lo cual se pudo lograr al balancear los parámetros fisicoquímicos (TPSA (área de superficie polar topológica), logP, logD) con los parámetros estructurales (peso molecular, número de enlaces de hidrógeno para donar y recibir, presencia de grupos amino, cantidad de enlaces rotativos). Particularmente, los ejemplos No 38 y 69 – 71 que presentan una alta actividad intracelular y buena farmacocinética, son relativamente menos polares que sus homólogos en el estado de la técnica, (Presentan valores más altos de logP y lodD), carecen de aminos primarias y secundarias (menos donantes de hidrógeno, aclaramiento más lento, mejor % F), tienen un peso molecular pequeño < 350 g/mol (lo que permite el transporte paracelular y una mejor penetración de las membranas celulares, junto con la presencia de “pequeñas” aminos terciarias determina un alto volumen de distribución y acumulación en los tejidos biológicos. Estas características son esenciales para los medicamentos antitumorales y usando el andamio de las estructuras de D1 y D2 no hay posibilidad de lograr los parámetros mencionados.

Teniendo en cuenta lo anterior, la reivindicación 1, así como sus reivindicaciones dependientes, cuentan con ventajas técnicas superiores frente a las invenciones reclamadas en D1 y D2. Por lo tanto, se puede afirmar que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

4. 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

0612810co_memorial1examen_240221.docx