

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 PATENTABILIDAD NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO No. 3284

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 segundo examen de patentabilidad dentro del término plazo.

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:

1. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

1.1. 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 el siguiente documento:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO2012058065	“Boronates as arginase inhibitors”	03 de mayo de 2012

1.2. Nivel Inventivo

1.2.1. En cuanto a las reivindicaciones 1 y 2 la Examinadora argumenta lo siguiente:

“El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 y 2 porque divulga compuestos de fórmula (I) que son inhibidores de arginasa I y arginasa II; 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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el compuesto divulgado de D2 consiste en que la sustitución con boro se encuentra en posición meta con respecto al grupo carboxilo y amino del ciclo hexano.

No se evidencia un efecto asociado al incluir el ciclo hexano 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 1 (especialmente, Pág. 262-273) que no demuestran un efecto sorprendente o mejorado frente al estado de la técnica ya que el documento D2 enseña datos de IC₅₀ de inhibición de ARG-1 y ARG-2 muy semejantes a los de la presente solicitud (D2: 0.1-250nM, Pág. 130 – 137, Párr. [0410] – [0411]).

(...)

Sin embargo, el incluir el ciclo hexano 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 ciclo hexano 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 ciclo hexano con sustitución en posición 2 con R' del documento D2, 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.”.

1.2.2. 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.”

Además, 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 sobre una invención de selección no obvia:

“Selección no obvia y por tanto inventiva

(...)

-La invención consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas”¹

Ciertamente, los compuestos de la presente solicitud han demostrado efectos técnicos inesperados. Como por ejemplo, los derivados de ciclohexilo de fórmula (Ib) con $Z = CH(R')$, con $R' \neq H$ y $D = CH_2$, y los ejemplos que se realizaron para compuestos de fórmula (Ib) de acuerdo con los ejemplos 14 - 48 y 69-71, los cuales muestran su actividad como inhibidores de arginasa inventivos (Tabla 1 de la descripción).

Con respecto a D2, este documento se refiere generalmente a inhibidores de arginasa y su uso para el tratamiento de estados patológicos. También se refiere a los aminoácidos cicloalcanos boronados, que se sabe que son metabólicamente estables y útiles como posibles agentes de terapia de captura de neutrones de boro. Sin embargo, la persona normalmente versada en la materia no habría llegado a la di sustitución específica en el anillo ciclohexilo: un grupo etilénilboranilo en la posición 3 y un grupo R' en la posición 6 al grupo aminoácido en el anillo ciclohexilo (alquilboroanilo en la posición 2).

En primer lugar, la solicitante desea señalar que la Examinadora reconoce las diferencias estructurales

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 140.

entre los compuestos reclamados y los compuestos de D2, no obstante, la Examinadora argumenta que estas diferencias no son suficientes para demostrar un efecto técnico diferente al esperado, puesto que los valores del IC_{50} en D2 no difieren significativamente de los valores de la presente solicitud. Sin embargo, la solicitante reitera que el nivel inventivo de la solicitud está indicado por la consecución de mejores propiedades farmacocinéticas, tales como biodisponibilidad, aclaramiento, selectividad hacia otras proteínas y estabilidad metabólica, lo que da como resultado un desprendimiento oxidativo de ácido bórico más lento.

Además, el grupo cicloalquilo rígido sustituido en 1, 3 proporciona una conformación favorable de las moléculas inhibitoras. Esto, más la presencia de grupos amino o hidroxilo en la cadena lateral, mejora la actividad *in vitro* con respecto a la arginasa I y II. Asimismo, la presencia de grupos amino secundarios o terciarios da como resultado una inhibición intracelular muy fuerte de las arginasas, lo que puede traducirse en una utilidad terapéutica significativa. Por consiguiente, la presente composición farmacéutica representa ventajas técnicas en comparación con las composiciones del estado de la técnica.

En consecuencia, las enseñanzas contenidas en D2 no conducen inmediatamente a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud, ya que si bien dicho documento se refiere a una invención relacionada con la presente solicitud, no aporta una solución al problema a resolver con los compuestos de la presente solicitud.

Agregando a lo anterior, la solicitante desea citar la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC en donde establece lo siguiente acerca de información complementaria y ejemplos comparativos:

“Ante una objeción por falta de nivel inventivo el solicitante puede proceder a alguna de las siguientes opciones:

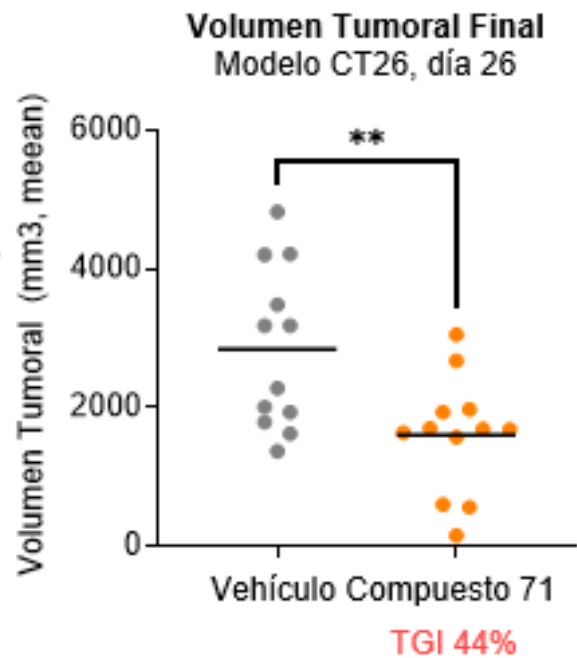
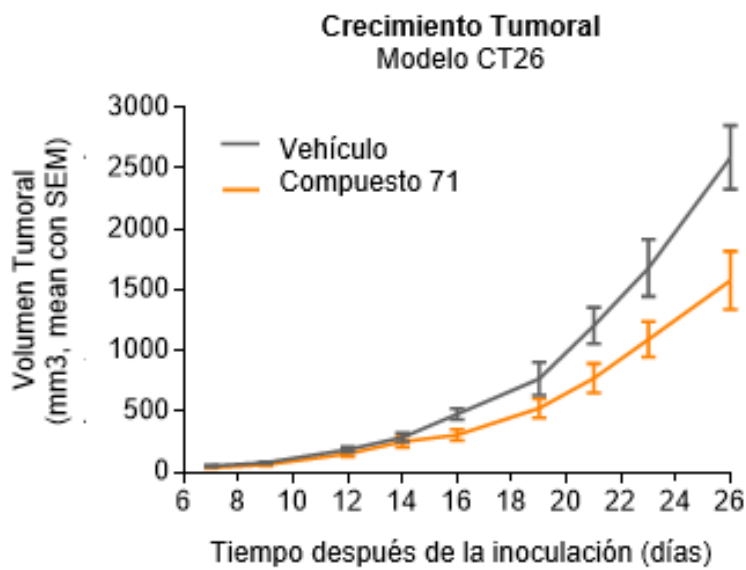
(...)

Aportar pruebas, tales como ensayos comparativos, que demuestren la presencia de un efecto técnico sorprendente o una ventaja de la invención respecto al estado de la técnica más cercano. Ahora bien, los ensayos y los datos reportados no deberán ser incluidos en la descripción y por tanto no se considerarán ampliación de materia. Además, los resultados de estos ensayos, mediante los cuales el solicitante pretende demostrar el nivel inventivo, deberán estar relacionados con el efecto técnico que se había mencionado inicialmente en la descripción, y no con otro diferente.”²

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 137.

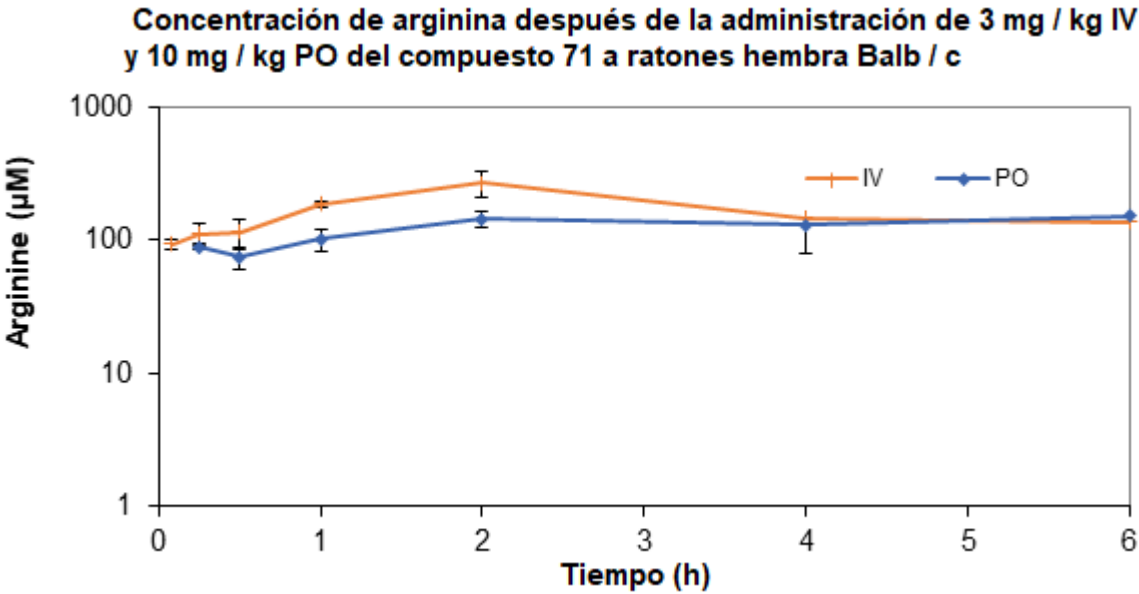
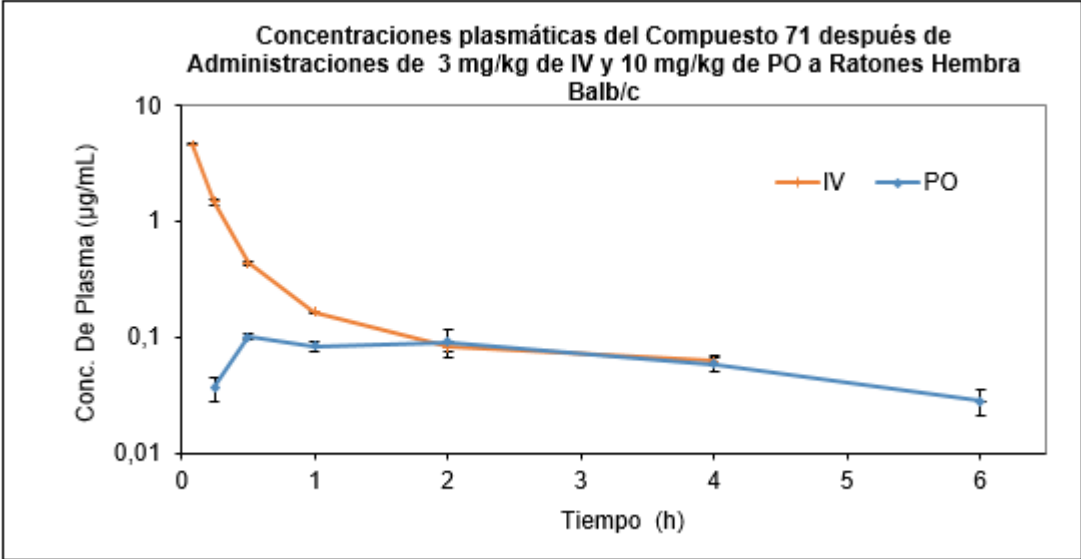
En tal sentido, la solicitante desea presentar para consideración de la Examinadora resultados que contienen información biológica adicional del ácido (1R,2S,5R)-1-amino-5-(2-boronoetil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)ciclohexano-1-carboxílico (compuesto del ejemplo 71 de la descripción), el cual muestra una eficacia antitumoral prometedora en un modelo animal, perfiles de concentración plasmática después de la administración IV y PO a ratones macho y hembra, parámetros farmacocinéticos en ratas e inhibición de la arginasa intracelular en macrófagos murinos.

EFICACIA ANTITUMORAL EN EL MODELO DE TUMERO SINGÉNICO CT26 EN RATONES



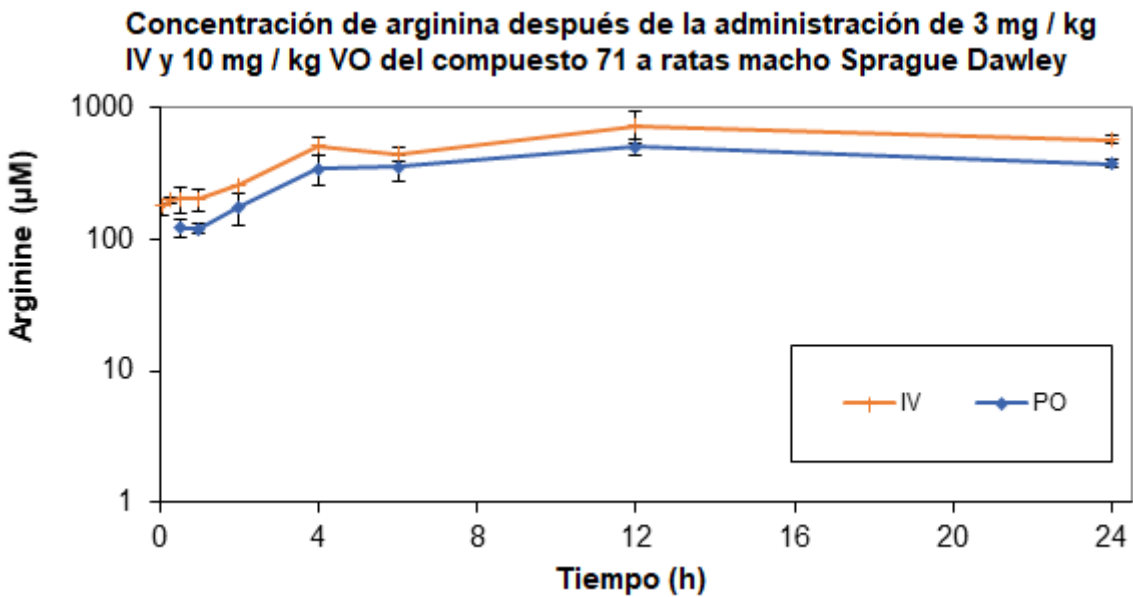
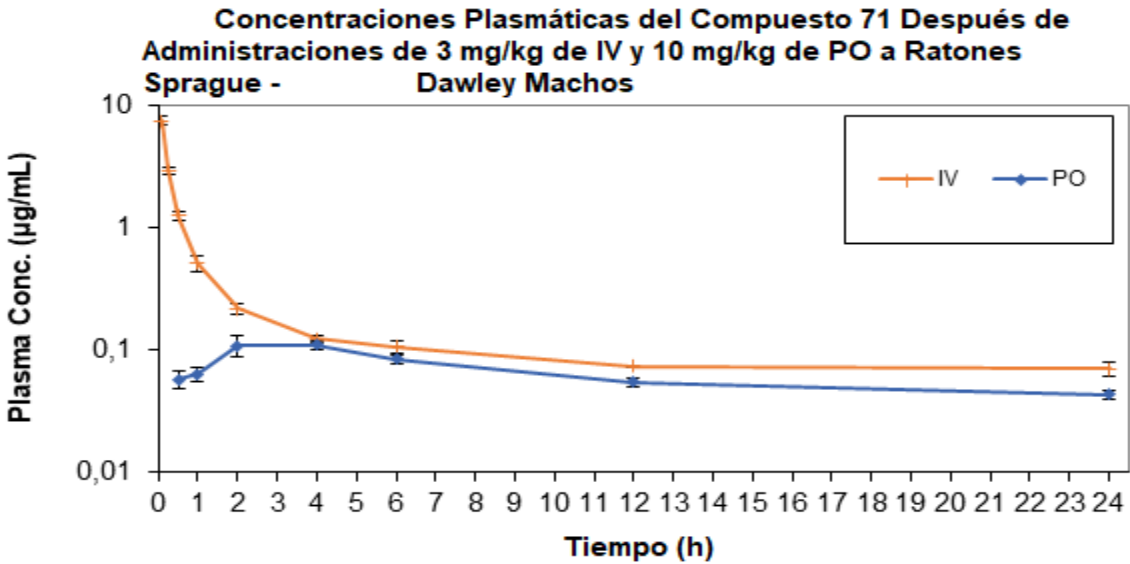
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN RATONES

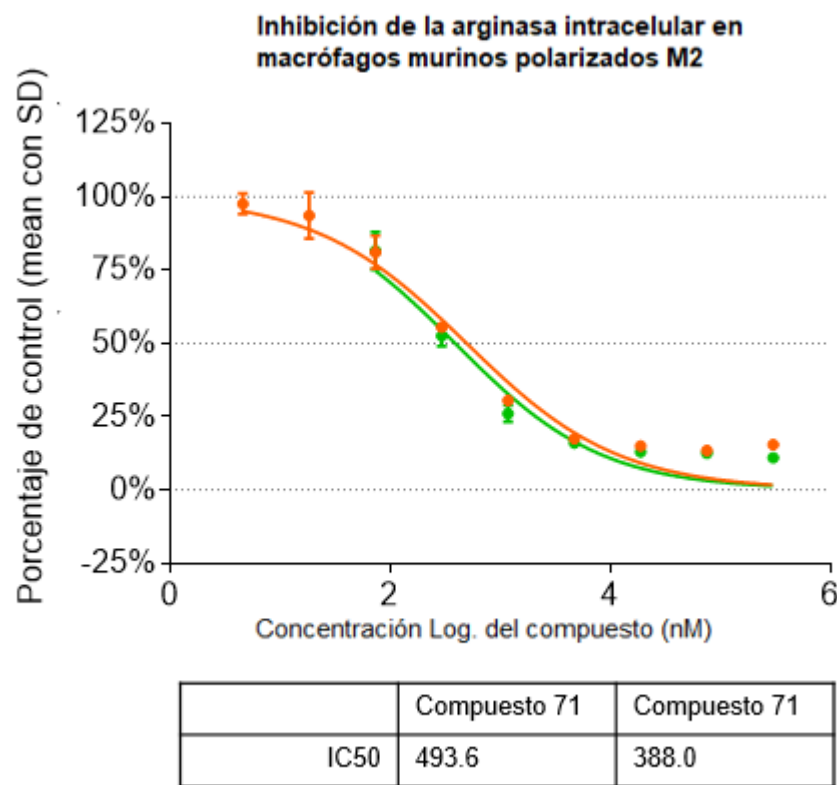
Propiedades farmacocinéticas en ratones		
	Compuesto 71	Compuesto 71
Ruta	IV	PO
Dosis (mg/kg)	3	10
AUC _{0-inf} (mg*h/L)	1,81	0,4
AUC _{n0-inf} (kg*h/L)	0,605	0,04
AUC _{0-t} (mg*h/L)	1,80	0,4
AUC _{n0-t} (kg*h/L)	0,600	0,04
C ₀ or C _{max} (mg/L)	8,112	0,10
C ₀ or C _{max,n} (kg/L)	2,704	0,010
T _{max} (h)	n/a	0,5
CL (L/h/kg)	1,65	n/a
CL (mL/min/kg)	27,6	n/a
Vss (L/kg)	4,46	n/a
T _½ (h)	4,46	2,36
MRT (h)	2,70	4,79
Biodisponibilidad (F%)	n/a	6%



PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS EN RATONES

Propiedades farmacocinéticas en ratones		
	Compuesto 71	Compuesto 71
Ruta	IV	PO
Dosis (mg/kg)	3	10
AUC _{0-inf} (mg*h/L)	5,20	1,4
AUC _{n0-inf} (kg*h/L)	1,734	0,14
AUC _{0-t} (mg*h/L)	4,99	1,0
AUC _{n0-t} (kg*h/L)	1,663	0,10
C ₀ or C _{max} (mg/L)	11,988	0,11
C ₀ or C _{max,n} (kg/L)	3,996	0,011
T _{max} (h)	n/a	4,0
CL (L/h/kg)	0,58	n/a
CL (mL/min/kg)	9,6	n/a
V _{ss} (L/kg)	20,69	n/a
T _½ (h)	26,17	20,17
MRT (h)	35,87	60,25
Biodisponibilidad (F%)	n/a	8%





Desafortunadamente, tales datos no están disponibles para los compuestos descritos en el documento del estado de la técnica. Teniendo en cuenta que D2 se presentó el 19 de octubre de 2011, y su objeto no parece comercializarse más, los compuestos de la presente solicitud de patente son generalmente superiores a los inhibidores de arginasa de última generación.

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

2. 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