

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-CORTEXIME, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "INHIBIDORES DERIVADOS CETÓNICOS DE GINGIPAIN DE LISINA, ADECUADOS CONTRA LA INFECCIÓN POR P. GINGIVALIS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN".-Clase C07D 417/12.-Expediente número NC2019/0002950.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 29 de noviembre de 2021 y a mi solicitud de plazo del 22 de febrero de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **18533** en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

En primer lugar, me permito señalar que es deseo del solicitante realizar una modificación al capítulo reivindicatorio con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, las modificaciones realizadas se resumen a continuación:

- ✓ Se limitó el alcance de la **reivindicación 1** actualmente presentada, de tal forma que ahora se refiere al compuesto 1/1a de la descripción, así como a los compuestos de Fórmula I, en donde se restringieron los posibles sustituyentes en las definiciones para R⁵, R^{5a} y R^{5b}.
- ✓ Se incluyeron algunos de los heteroarilos y heterociclos posibles para R³, R^{5a}, R⁶ y R⁷ en las **reivindicaciones 1, 2, 15, 17, 19 y 21** actualmente presentadas, los cuales encuentran sustento en los párrafos [0086], [0112], [0115], y [0117] de la descripción.

- ✓ Se eliminaron algunos de los compuestos listados en las **reivindicaciones 24 y 26** actualmente presentados, de acuerdo con las limitaciones previamente referidas.
- ✓ Se incluyeron **nuevas reivindicaciones 22 y 25** dirigidas al compuesto 69/69a, originalmente recetados en las reivindicaciones 34 y 35 de la solicitud equivalente en fase internacional.
- ✓ Se modificó el orden de enumeración y las dependencias del capítulo reivindicatorio teniendo en cuenta los cambios antes mencionados.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 27 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a inhibidores derivados cetónicos de gingipain de lisina, adecuados contra la infección por *P. gingivalis* y composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales son el objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

3.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

"La reivindicación 1 no es concisa cuando menciona: 'heterociclilo de 3 a 12 miembros,' y 'heteroarilo de 5 a 12 miembros', ya que con estas definiciones se podrían presentar múltiples opciones de distintas sustituciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere señalar el tipo y cantidad de heteroátomos que hacen parte de dichas definiciones de heteroarilo y heterociclilo.

La anterior objeción aplica para las reivindicaciones 2, 15, 17, 19 y 21. Se sugiere delimitar adecuadamente la invención, de conformidad con el sustento del capítulo descriptivo."

En relación con esta objeción, me permito referirme a las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, en donde se definieron grupos heteroarilo y heterociclilo específicos, como por ejemplo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, isoxazolilo, oxazinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo, los cuales encuentran pleno sustento en la descripción y se caracterizan por un número de átomos y tipo y número de heteroátomos específicos.

Así las cosas, las reivindicaciones objetadas son totalmente claras y concisas en la materia que reclama, por lo que solicito amablemente dar por superadas las objeciones al respecto.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones del Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Examinador asegura que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento US2016096830 "*Inhibitors of lysine gingipain*" (D1).

El Examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos inhibidores de lisina gingipaina y por tanto adecuados en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de la gingipaína y la infección por *P. gingivalis*.

En opinión del Examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y los compuestos de D1 consiste en la sustitución sobre R^5 , el cual puede ser $-CH_2R^{5a}$ and $-CHS(O)(R^{5b})_2$, en donde R^5 puede ser $-O-R^6$, y R^6 puede ser alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} y heteroarilo de 5 a 12 miembros, mientras que en el caso del documento D1 la posición a R^5 corresponde a un halo(4)-fenoxi. Así, el Examinador afirma que no existe un efecto técnico asociado a dicha diferencia pues no hay evidencia de una mejoría técnica, superior o sorprendente de los valores IC50 del documento citado.

Por otro lado, el Examinador señala que incluir diferentes grupos sustituyentes en la posición R^5 ya se conocía a partir del mismo D1, como por ejemplo el compuesto 43, por lo que, al tener los compuestos de la invención una actividad farmacológica similar a los de D1, la persona versada en la materia estaría motivada a incluir dichos grupos diferentes en la posición equivalente a R^5 de los compuestos de D1, para así llegar a la invención de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Asimismo, el Examinador asegura que las reivindicaciones 2 a 28 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 1, por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que el documento citado por el señor Examinador no enseña, sugiere o anticipa

los inhibidores derivados cetónicos de gingipain de lisina reclamados y las composiciones farmacéuticas que los comprenden.

En primer lugar, y contrario a lo afirmado por el examinador, me permito resaltar que sí existe un efecto técnico inesperado asociado a las diferencias en la posición R⁵.

De esta forma, por favor note que el compuesto 1, protegido por la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado, exhibe una disponibilidad oral mejorada y una mayor penetración de la barrera hematoencefálica y, además, el compuesto 1a (mezcla de estereoisómeros del compuesto 1) demuestra una selectividad mejorada para lisina gingipaína (Kgp) por encima de catepsinas K, L, H, F y V en comparación con el compuesto 43, empleado por el examinador para el análisis de la presente, tal como se resume a continuación:

Comp. No.	IC50 (nM)								
	Kgp	CatK	CatH	CatB	CatF	CatL	CatV	CatS	CatZ
1 de la invención*	<0.05	117	560	380	6,100	4680	>10 ⁴	>10 ⁴	>10 ⁴
69a*	0.21	>10 ⁴	>10 ⁴	>10 ⁴	>10 ⁴	>10 ⁴		>10 ⁴	>10 ⁴
43 de D1	<1								

*Valores tomados de la tabla 4 de la descripción

De esta forma, y si bien el compuesto 43 de D1 exhibe un valor inhibitorio menor o igual a 1 nM, el compuesto 1 de la invención exhibe un valor aún menor de por debajo de 0,05nM, el cual, además, es superior a la actividad presentada sobre catepsinas (proteasas endógenas), lo cual no se había logrado hasta el momento. Del mismo modo, el compuesto 69a de la invención también demostró una selección mejorada para Kgp sobre las catepsinas, tal como se evidencia en la tabla anterior.

Esta selectividad mejorada de Kgp es de hecho una ventaja inesperada que es evidencia pues implica que las proteasas endógenas del paciente a tratar con los compuestos de la invención no se verán afectadas con un tratamiento a base de este principio activo, impactando en la seguridad del paciente.

Así, se sabe que la inhibición de la catepsina F produce defectos de almacenamiento lisosomal, lipofuscinosis neuronal y neurodegeneración (ver, por ejemplo, Tang 2006, adjunto a la presente respuesta). Por su parte, la catepsina L es una proteasa lisosomal involucrada en una variedad de funciones celulares, incluida el procesamiento de péptidos antigénicos para la presentación inmunitaria y el mantenimiento de la homeostasis de las células B (ver, por ejemplo, Badano 2013, adjunto a la presente respuesta), por lo que la

inhibición de la actividad de esta proteasa puede tener efectos inmunosupresores. Además, la catepsina V está estructuralmente relacionada con la catepsina L, por lo que se cree que realiza funciones similares y algo superpuestas a las de esta última, y debido a su alta expresión, se espera que desempeñe un papel clave en la fisiología de la córnea (ver, por ejemplo, Adachi 1998, adjunto a la presente respuesta).

Así las cosas, debido a que los compuestos de la invención exhiben una selectividad mejorada, los problemas asociados con la inhibición de catepsina no deseada pueden reducirse o evitarse por completo, efecto no anticipado ni sugerido por el documento D1. En otras palabras, si bien los compuestos descritos por D1 son inhibidores de Kgp útiles, no podría esperarse una selectividad mejorada de estos compuestos basándose en la diferencia estructural entre los compuestos reclamados y cualquier compuesto descrito por D1, incluido el compuesto 43.

Por otro lado, y en relación con la referencia al compuesto 34b en D1, me permito aclarar que en ninguna parte de dicho documento se hace mención de este compuesto, por lo que no es posible identificar la característica a la cual el examinador pretende hacer referencia.

Con base en todo lo anterior, me permito concluir que sí existe un efecto técnico asociado con los sustituyentes R⁵ reclamados en los compuestos reclamados, por lo que es evidente que las enseñanzas del documento **D1** no son suficientes para que la persona versada en la materia obtenga de manera obvia la materia reclamada. En consecuencia, por lo que la presente invención goza de nivel inventivo a la luz del documento citado.

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con los requisitos de patentabilidad, incluido el nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

6. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **18533**, solicito amablemente se me notifique para proceder con la realización del pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

7. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **237 a 246** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **27 reivindicaciones**;
- Copia del artículo "Isolation and Characterization of Human Cathepsin V: A Major Proteinase in Corneal Epithelium" de Adachi et al;
- Copia del artículo "B-Cell Lymphopoiesis Is Regulated by Cathepsin L" de Badano et al; y
- Copia del artículo "Murine Cathepsin F Deficiency Causes Neuronal Lipofuscinosis and Late-Onset Neurological Disease" de Tang et al.

8. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas se efectuó a través de la plataforma SIPI.

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**