

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **CYBREXA 1, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para " **COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES QUE INVOLUCREN TEJIDOS CON ENFERMEDADES ÁCIDAS O HIPÓXICAS.**"-Clase **A61P 9/00.** -.-Expediente número **NC2020/0009665.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 27 de septiembre de 2022 y a mi solicitud de plazo del 16 de diciembre de 2022.

2. Con el fin de responder la objeción expuesta por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **15398** en relación con el título, excepciones de patentabilidad, la claridad 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 para la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO**

El examinador señala que el título actual de la solicitud no refleja adecuadamente la materia reclamada. Por lo tanto, atendiendo a la sugerencia del examinador, el título se ha modificado al siguiente:

"CONJUGADOS DE UN INHIBIDOR PARP Y UN PÉPTIDO SENSIBLE AL PH UNIDOS MEDIANTE UN ENLAZADOR Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN"

Así, el nuevo título se relaciona cercanamente con la materia divulgada en la descripción y las reivindicaciones, por lo que solicito que se retire esta objeción.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

4.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Con el fin de superar las objeciones del Examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

- Se eliminaron las **reivindicaciones 14 a 19 y 22 a 31** actualmente presentadas.
- En la **reivindicación 1** se eliminaron múltiples posibilidades para los grupos R⁸ y Q. Asimismo, se eliminaron las referencias a R⁵, R⁶, R⁹-R¹², R^x, R^y, [AA]_x, arilo o heteroarilo y S¹, y la expresión "*opcionalmente sustituido*" se reemplazó con "*no sustituido o sustituido*".
- En las **reivindicaciones 3 y 4**, se eliminó el término "*al menos*".
- En la **reivindicación 20** (ahora reivindicación 14) se eliminaron varios de los compuestos que allí se reclaman.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 15 reivindicaciones**, que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud, por lo que no amplían el alcance de la invención, cumpliendo con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. **Excepción de patentabilidad**

El examinador señala que las reivindicaciones 22 a 31 se refieren a materia no patentable, ya que definen métodos de tratamiento. En este sentido, por favor note que las reivindicaciones 22 a 31 fueron eliminadas.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio no se refiere a materia que no sea sujeto de patentabilidad de acuerdo con las disposiciones de la Decisión Andina 486 de 2000.

4.3. **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

Ahora, respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador eleva las siguientes objeciones:

- *"Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 1, 3 y 4 la expresión: "al menos", es imprecisa, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por términos precisos o rangos concretos."*

Frente a esto, por favor note que la expresión "*al menos*" fue eliminada de las reivindicaciones 3 y 4. Igualmente, la expresión objetada se usaba en la reivindicación 1 dentro de la definición de arilo o heteroarilo, la cual fue retirada.

Siendo así, esta objeción ha sido completamente superada.

- *"Esta oficina informa que, en la reivindicación 1, el término: "opcionalmente", precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional la característica*

y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependientes.”

Respecto a esta objeción, quisiera resaltar que el término “*opcionalmente*” se usaba en “*opcionalmente sustituido*”, la cual fue reemplazada por “*no sustituido o sustituido*”. De esta manera, el capítulo reivindicatorio no usa el término “*opcionalmente*”, superando esta objeción.

- *“Esta oficina informa que, la reivindicación 2 hace referencia a “R7 es un péptido capaz de suministrar selectivamente R8Q- a través de una membrana celular con un manto ácido o hipóxico que tenga un pH inferior a alrededor de 6,0” no está definiendo una característica técnica esencial, sino un resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.”*

Sobre este aspecto, quisiera manifestar mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues la reivindicación 2 no define un resultado a alcanzar sino una **característica funcional** de los compuestos de interés, por lo que no hay fallas en la definición.

En este sentido, por favor note que la reivindicación 1 define estructuralmente el compuesto de interés por lo que, dado que la reivindicación 2 depende de la 1, la caracterización estructural de la última también aplica a la primera. Por ende, el compuesto de la reivindicación 2 está debidamente definido por las características estructurales y funcionales relacionadas al efecto deseado, por lo que contrario a lo que señala el examinador, esta reivindicación se limita a los compuestos de la presente invención.

Por los anteriores argumentos, solicito que esta objeción sea retirada.

- *“Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-21 no son concisas porque las definiciones de R^7 , R^8 , Q , S^1 , $[AA]_x$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección. Se sugiere agrupar dichas alternativas teniendo en cuenta que exista una razonable generalización y que cada una de dichas alternativas tenga soporte en la descripción.”*

Frente a esto, por favor note que los grupos R^6 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , S^1 y $[AA]_x$ fueron eliminados de la reivindicación 1, de la cual las demás reivindicaciones dependen. Asimismo, las posibles identidades para los grupos R^8 y Q fueron sustancialmente restringidas.

De esta manera, el alcance de las reivindicaciones fue restringido considerablemente para ser más cercano a los ejemplos, permitiendo una mayor facilidad en la diferenciación del estado del arte.

En consecuencia, solicito que esta objeción sea retirada.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el examinador asegura que el capítulo reivindicatorio actual carece de nivel inventivo dadas las enseñanzas del documento D1 (US6310082) y D2 (US2012039990).

Particularmente, el examinador señala que D1 es el estado del arte mas cercano a esta invención, ya que divulga compuestos derivados de benzimidazol con actividad inhibidora de la poli(ADP-ribosa) polimerasa de una enzima reparadora del ADN o de una enzima PARP. En este sentido, el examinador señala que la diferencia entre D1 y esta solicitud es la presencia de un péptido, más considera que esto no genera ningún efecto técnico distinto al ya divulgado en D1.

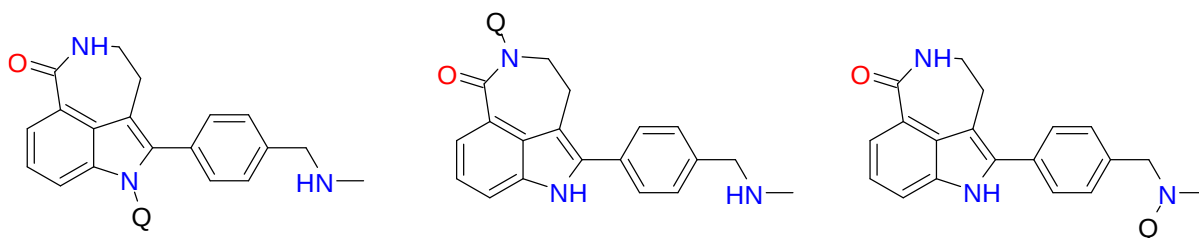
Adicionalmente, señala que la inclusión de un péptido para tratar el cáncer ya estaba divulgada en D2, que se refiere a composiciones y métodos para implementar un liposoma con péptido pHLIP para aumentar la selectividad de fármacos hacia células cancerosas.

Por lo anterior, el examinador concluye que la persona versada en el arte habría estado motivada a incluir el péptido pHLIP de D2 en el compuesto de D1, llegando así a esta invención, haciéndola obvia y por tanto no inventiva.

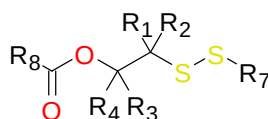
Frente a estos señalamientos, quisiera llamar la atención del examinador a los siguientes argumentos, con los cuales se demuestra que la materia reclamada es en definitiva inventiva a la luz del estado del arte.

En primer lugar, y dadas las modificaciones al capítulo reivindicatorio, es necesario recalcar cuál es el problema técnico objetivo y la solución aportada por esta solicitud. Así, el problema técnico abordado se relaciona con la necesidad de desarrollar formas de suministro preferencial de inhibidores de PARP en tejidos enfermos. La solución proporcionada por esta solicitud son los compuestos de forma R^8 -Q- R^7 , donde R^8 es un residuo de una molécula terapéutica, Q es un enlazador, y R^7 es una proteína.

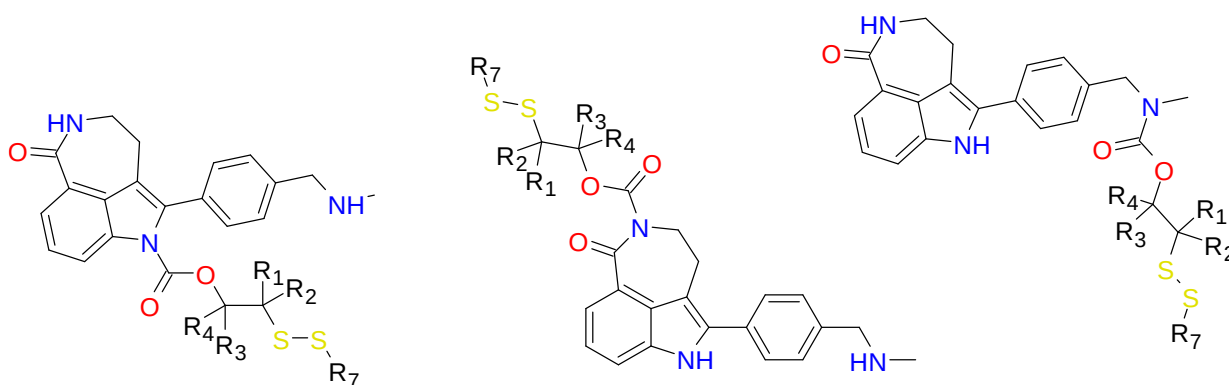
Particularmente, el capítulo reivindicatorio modificado indica que R^8 es un grupo derivado de rucaparib, que se selecciona de los siguientes:



Asimismo, se define un único enlazador (Q) de la siguiente fórmula:



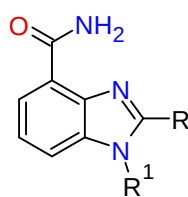
Por lo tanto, los compuestos reclamados pueden tener una de las siguientes estructuras:



donde R⁷ indica la posición en la cual se unen a la proteína.

Habiendo entendido la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado, permítame mostrar las razones por las que esta no puede ser anticipada por el arte previo citado.

En primer lugar, respecto a la divulgación de D1, este se refiere a la necesidad de desarrollar un mayor rango de compuestos con potenciales propiedades para inhibir PARP. La solución que proporciona D1 son compuestos derivados de benzimidazol-4-carboxamida de la siguiente formula:



Así, resulta claro que D1 se refiere a un compuesto completamente distinto al de esta solicitud, pues D1 se relaciona con bencimidazoles sustituidos en las posiciones 1, 2 y 4, mientras que este documento se relaciona con rucaparib, que es un derivado de **indazol fusionado con ε-caprolactama**. En este sentido, hay dos diferencias evidentes entre el compuesto de D1 y R⁸ de esta solicitud, el primero es la cantidad y el carácter de los átomos de nitrógeno en el anillo aromático de 5 miembros, y el segundo es la presencia de un anillo adicional de 7 miembros.

La diferencia en la cantidad y el carácter de los N es relevante porque mientras que en el indazol del rucaparib solo hay un nitrógeno de carácter ácido, mientras que en el bencimidazol hay un nitrógeno pirrólico de carácter ácido, y un nitrógeno piridínico de carácter básico. Esto hace que el bencimidazol tenga un carácter anfótero, al poder donar y aceptar H, lo que aumenta el espectro de interacciones que puede formar con una molécula diana, mientras que el indazol tiene un carácter netamente ácido que hace que solo pueda ser donador de puentes de hidrógeno.

Lo anterior se puede ver reflejado en diferencias considerables en la posible actividad biológica que muestren tanto los derivados de bencimidazol y de indazol. En este punto, es necesario resaltar que, como lo puede reconocer la persona versada en la materia, en el campo de la química medicinal no existe una forma de determinar acertadamente cómo cambios en la estructura de un compuesto podrían afectar su actividad sobre una molécula o proteína objetivo. Por lo tanto, sin una guía clara acerca de las posibilidades y los efectos de reemplazar los derivados de bencimidazol de D1 con un derivado de indazol como el rucaparib.

Por su parte, la fusión del indazol con ϵ -caprolactama genera un aumento en el impedimento estérico de los compuestos de esta solicitud, lo que a su vez puede bloquear o dificultar la interacción con la proteína diana, ya sea porque la lactama impide la entrada a la proteína, o porque bloquea los aminoácidos con los que interactúa el compuesto de interés.

Además de la falta de enseñanzas sobre compuestos derivados de indazol similares al rucaparib, D1 tampoco menciona ninguna proteína que se una al compuesto, ni un grupo enlazador equivalente a Q de esta solicitud que una la proteína con el compuesto. Para solventar todas estas falencias, hace falta un documento adicional, que de acuerdo con el examinador sería D2.

En cuanto a D2, este se relaciona con la necesidad de desarrollar nuevas estrategias para introducir agentes al interior de la célula, para lo cual divulga un liposoma con proteínas pHLIP unidas a su superficie mediante un enlazador de PEG, y donde la carga al interior del liposoma puede ser un compuesto terapéutico, una toxina, un siRNA, ADN o agentes de unión al ADN. Este liposoma tiene la característica de que, en ambientes ácidos como el generado por la acidosis metabólica en células de cáncer, la pHLIP puede anclarse a través de la membrana celular facilitando la interacción entre la célula y el liposoma.

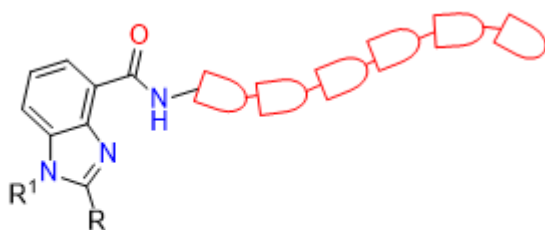
En este sentido, y tras la atenta lectura de D2, resulta claro que el mecanismo de introducción a la célula es por **fusión o endocitosis del liposoma**, es decir que es el

liposoma y no la proteína quien facilita la introducción del agente, pues la proteína solo actúa en la fijación a la célula. Por tanto, D2 emplea un mecanismo **distinto al de esta solicitud**.

Adicionalmente, en D2 el compuesto terapéutico que se introduce a la célula no está unido a la proteína, sino que se encuentra al interior del liposoma, por lo que tampoco existe divulgación acerca de un enlazador que una al compuesto con la proteína. Es más, en D2 ni siquiera se divulgan cuáles podrían ser los posibles compuestos a introducir, por lo que no existe ninguna guía que lleve a la persona versada en la materia a usar un residuo de rucaparib.

Así, D2 falla en divulgar un constructo similar al de esta solicitud, que comprende un motivo de rucaparib unido a un enlazador Q, que a su vez se une a una proteína que permitirá el ingreso a la célula. Estas falencias son las mismas encontradas sobre la divulgación de D1, por lo que D2 no es capaz de subsanarlas.

Ahora, respecto a la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 que el examinador considera que permiten llegar a la invención reclamada, me permito resaltar que dado que ambos documentos comparten varias falencias en cuanto a la divulgación de características esenciales de esta solicitud, no les es posible derivar en esta invención. En este sentido, aunque el examinador señala que la persona versada habría estado motivada a tomar la proteína de D2 y unirla al compuesto de D1, eso no habría llevado a un producto como el de esta solicitud, sino a uno como el que se muestra a continuación:

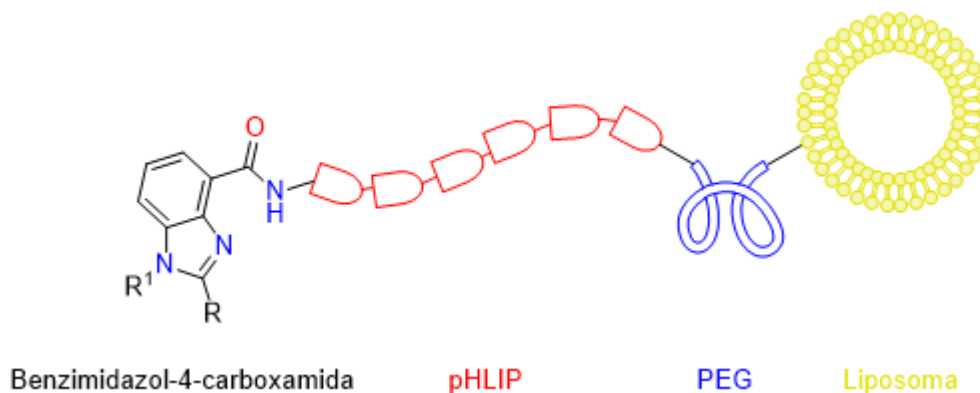


Benzimidazol-4-carboxamida

pHLIP

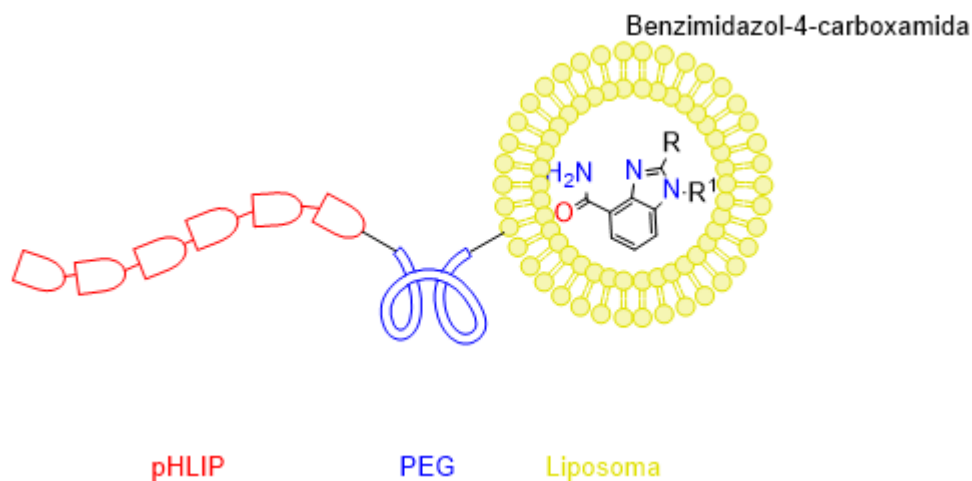
Este producto no tiene ningún equivalente al grupo Q de esta solicitud, y el compuesto empleado es **completamente distinto**. Es más, postular que un producto como el mostrado se obtenga por la combinación de D1 y D2 muestra un entendimiento incorrecto de D2, pues nada en este documento sugiere que se pueda emplear únicamente la proteína pHLIP. De hecho, es claro en D2 que, como ya fue mencionado, el mecanismo de introducción es mediado por el liposoma, por lo que la persona versada no tendría ningún motivo para excluirlo.

En este sentido, siguiendo la línea argumentativa del examinador, el producto de la combinación de los documentos tendría la siguiente forma:



Sin embargo, esta combinación no solo no permitiría el ingreso del compuesto a la célula ya que este no está al interior del liposoma, sino que tampoco permite el anclaje a la célula, pues el extremo distal de la proteína respecto al liposoma esta bloqueado. Además, esta combinación sigue sin incluir enlazador como Q, un compuesto derivado de rucaparib, y el constructo formado es completamente distinto al de esta solicitud.

Adicionalmente, el constructo mostrado arriba sigue siendo una interpretación errónea, pues nada en D1 ni D2 divulga un grupo enlazador para unir el compuesto de interés con la proteína. Por consiguiente, la interpretación correcta llevaría a un producto como el siguiente, donde el agente terapéutico se encuentra **dentro del liposoma**:



Es evidente que este constructo es completamente distinto al de estructura R^8 -Q- R^7 de esta solicitud, donde R^8 es el derivado de rucaparib, Q es el enlazador, y R^7 es la proteína. En consecuencia, resulta claro que la combinación de enseñanzas de D1 y D2 de ninguna manera puede derivar en la invención de esta solicitud con todas sus características, indicando la presencia de un avance inventivo respecto al arte previo.

Dados los argumentos anteriores, es claro que la única forma de argumentar que D1 y D2 permiten derivar de forma directa y sin ambigüedad la invención reclamada es teniendo conocimiento previo de esta. Ello constituye un análisis en retrospectiva, inadecuado para la evaluación del nivel inventivo, pues para este fin es necesario hacer el ejercicio de ponerse en la posición de la persona versada en la materia y evaluar si el arte previo ofrece la

motivación suficiente para poder combinar sus enseñanzas y tener una alta expectativa de éxito.

Al hacer el ejercicio correcto, el examinador reconocerá que tanto D1 como D2 fallan en divulgar un compuesto como el R⁷ de esta solicitud, un grupo enlazador Q, y un constructo como el reclamado, por lo que los documentos citados, sea solos o en combinación, no permiten llegar a la invención de esta solicitud. En consecuencia, cualquier presunción de obviedad queda descartada, demostrando el nivel inventivo de esta invención.

Sin perjuicio de lo anterior, además de que la invención no es obvia, esta también tiene un efecto técnico asociado. En este sentido, el ejemplo F muestra que el compuesto del ejemplo 18, causó un retraso en el crecimiento de tumor en un modelo *in vivo* de ratón, como se puede observar en la figura 3. Adicionalmente, el ejemplo H muestra que la administración del mismo compuesto (ejemplo 18) junto con un agente quimioterapéutico como temozolomida permite una educación en la dosis de temozolomida, llevando a una reducción general en la toxicidad del quimioterapéutico para la médula ósea, como se muestra en la figura 6. Estos resultados no son mencionados ni sugeridos por D1 ni D2, por lo que la invención tiene un efecto técnico asociado, inesperado dado el arte previo.

Por todo lo anterior, queda claro que la invención reclamada no puede considerarse obvia dado el arte previo, y que además proporciona un efecto técnico inesperado, demostrando un inequívoco carácter inventivo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el nuevo título de la solicitud refleja adecuadamente la materia reclamada, y que el capítulo reivindicatorio es completamente claro y conciso, y no se refiere a materia no patentable

Igualmente, 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 el requisito nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Por último, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio N° **15398**.

8. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las páginas **175 a 183** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **15 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por las modificaciones mencionadas y el examen de patentabilidad adicional se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. 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