

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 **"CONJUGADOS DE UN INHIBIDOR PARP Y UN PÉPTIDO SENSIBLE AL PH UNIDOS MEDIANTE UN ENLAZADOR Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN."**-Clase **A61P 9/00.**-Expediente número **NC2020/0009665.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 2 de marzo de 2023 y a mi solicitud de plazo del 26 de mayo de 2023.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3148** 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.

El capítulo reivindicatorio ha sido modificado con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, las modificaciones realizadas se resumen a continuación:

- En la **reivindicación 1**:
 - o Se eliminó el término "*opcionalmente*";
 - o En la definición de R⁷ se incluyeron los péptidos específicos mencionados en la reivindicación 3 actualmente presentada; y,
 - o Se limitó significativamente el alcance del grupo Q.
- Se eliminaron las **reivindicaciones 2 y 3** actualmente presentadas.
- Se eliminó la referencia a R⁵ y R⁶ de la **reivindicación 8**.
- La enumeración y las dependencias de las reivindicaciones se ajustaron de conformidad con los cambios antes descritos.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa al objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo 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.

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

- *"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 dependiente."*

En este aspecto, por favor note que el término objetado fue eliminado. En consecuencia, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Esta oficina informa que en la reivindicación 1, el término: "Péptido" no está definido por sus características técnicas y contempla varias alternativas sin establecer su alcance. Se sugiere especificar el tipo de péptido o cuál péptido forma parte de los compuestos reivindicados y que se encuentre debidamente soportado en la descripción."*

Con respecto a esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido modificada de manera que ahora define las posibles secuencias que puede tener el péptido del grupo R⁷, así como la manera en la que se da su unión al grupo Q.

En vista de lo anterior, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1-21 no son concisas porque las definiciones de R⁷, R⁸, Q, R¹, R², R³, R⁴, Ra¹, SRa¹, Rb¹, Rc¹, Rd¹, Ra, Rb, Rc, Rd, Rc¹, Rd¹, 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."*

En este aspecto, me permito señalar que el alcance de la materia reclamada ha sido limitado de manera significativa. En particular, la reivindicación independiente 1 define un compuesto de fórmula (I) constituido por los grupos R⁸, Q y R⁷ que se

seleccionan de un grupo conciso de opciones, que encuentran pleno sustento en la descripción.

Así, el capítulo reivindicatorio modificado constituye una generalización razonable de lo desarrollado y divulgado por el solicitante. En consecuencia, solicito amablemente dar por superadas las objeciones en este aspecto.

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 de los documentos US6310082 (**D1**) y US2012039990 (**D2**).

El Examinador afirma que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga compuestos de benzimidazol-4-carboxamida (I) que pueden actuar como inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa de la enzima reparadora del ADN o de la enzima PARP (EC 2.4.2.30).

Así, el examinador indica que la diferencia entre la invención y el compuesto de D1 consiste en el péptido.

El Examinador considera que dicha diferencia no proporciona un efecto técnico diferente al ya proporcionado por D1, es decir el tratamiento de enfermedades ácidas o hipóxicas, tales como cáncer.

Adicionalmente, el Examinador considera que el incluir un péptido para tratar el cáncer, ya está divulgado en D2 que se refiere a composiciones que comprenden y métodos para usar un liposoma que comprende un polipéptido pHLIP, en donde una bicapa lipídica del liposoma está sustancialmente libre del polipéptido pHLIP.

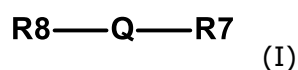
Por lo tanto, el Examinador asegura que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un péptido pH LIP del D2 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Adicionalmente, el Examinador asegura que las reivindicaciones 2 a 15 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Finalmente, y a pesar de los argumentos presentados en la pasada respuesta, el Examinador asegura que "esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en la medida que el capítulo reivindicatorio es demasiado amplio, contempla un número extenso de posibilidades lo que impide comprender cuál es el objeto real que se está reclamando y cae dentro de lo indicado por los documentos D1 y D2" (página 6, oficio 3148).

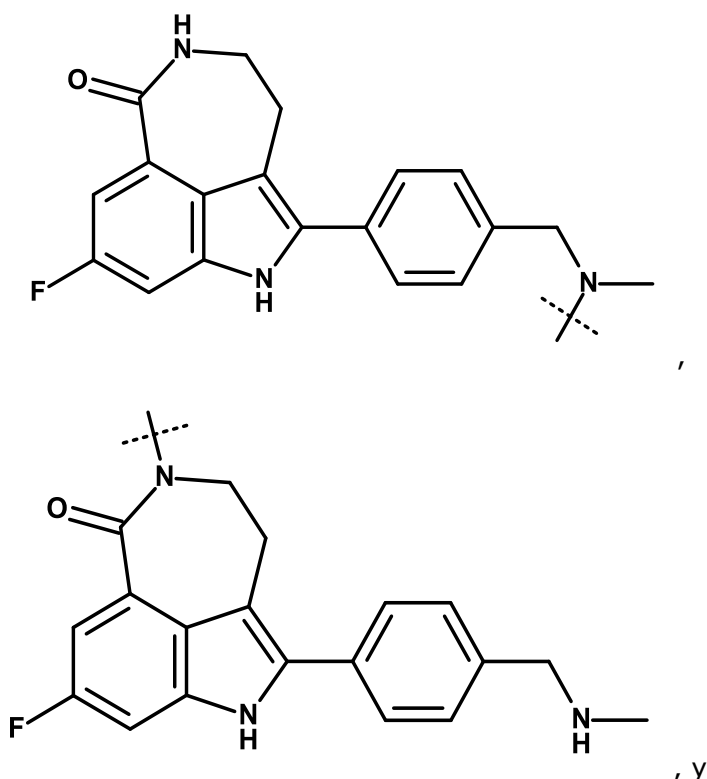
En relación con lo anterior, me permito presentar a continuación argumentos que demuestran que los documentos D1 y D2 no desvirtúan el nivel inventivo de la presente solicitud.

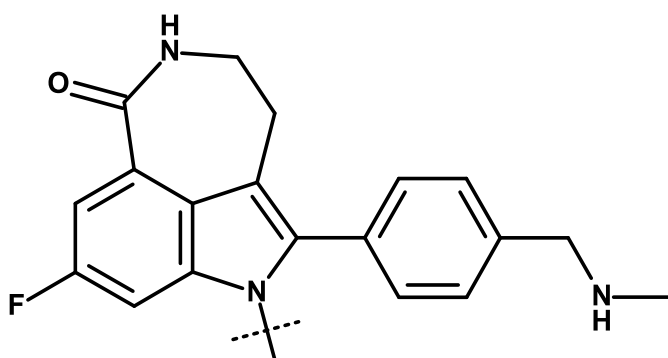
En primer lugar, se resalta que la reivindicación independiente 1 hace referencia a un compuesto de fórmula (I):



en donde R⁷ es un péptido que comprende una de las siguientes secuencias:
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWCG (SEQ ID NO: 1; Pv1);
 AEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADECG (SEQ ID NO: 2; Pv2);
 ADDQNPWRAYLDLLFPTDTLLLDLLWDADECG (SEQ ID NO: 3; Pv3); Ac-
 AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGKCG (SEQ ID NO: 4; Pv4); y
 AAEQNPIYWARYADWLFTTPLLLLDLALLVDADEGTC (SEQ ID No. 5; Pv5); y donde R⁷ está unido a Q a través de un residuo de cisteína de R⁷;

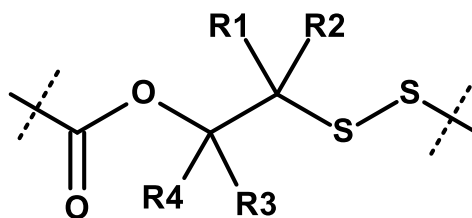
en donde R⁸ se selecciona del grupo que consiste en:





;

y en donde Q se selecciona del grupo que consiste en:



,

donde cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 , se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , arilo C_{6-10} , y $C(O)OR^{a1}$, donde cada uno de dichos alquilo C_{1-4} y arilo C_{6-10} se encuentra no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de OR^{a1} ; o R^1 y R^2 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} ; o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo C_{3-7} ; y R^{a1} se selecciona de H y alquilo C_{1-6} .

En este sentido, es claro que **el capítulo reivindicatorio modificado se refiere a un grupo conciso de compuestos y el objeto de la solicitud está adecuadamente definido.**

Ahora bien, contrario a la indicado por el examinador, la materia reclamada **no** "cae dentro de lo indicado por los documentos D1 y D2".

Por un lado, el documento **D1** está dirigido a compuestos de bencimidazol-4-carboxamida que pueden actuar como inhibidores de la enzima PARP. Sin embargo, este documento **no** describe ningún inhibidor que tenga la estructura de los grupos R^8 enumerados en las presentes reivindicaciones.

En este sentido, me permito enfatizar que **D1 no** describe ningún conjugado peptídico, mucho menos los conjugados peptídicos reclamados por la presente solicitud.

Por su parte, el documento **D2** no soluciona las deficiencias del documento **D1**. De hecho, **D2 tampoco** describe inhibidores que tengan la estructura de los grupos R^8 enumerados en las presentes reivindicaciones.

En consecuencia, una persona versada en la materia no habría encontrado suficientes indicaciones o enseñanzas en los documentos **D1** y **D2** para llegar a la materia reclamada por la presente solicitud.

En este aspecto, es también pertinente resaltar que el Examinador **no ha encontrado ningún documento del estado de la técnica que revele los enlazadores disulfuro divulgados en las reivindicaciones (grupo Q) para conjugar un péptido ambientalmente sensible (grupo R⁷) con una molécula terapéutica (grupo R⁸).**

Adicionalmente, me permito reiterar que la descripción contiene datos que demuestran propiedades ventajosas que tampoco podrían haberse previsto a partir de las enseñanzas de **D1** y **D2**.

Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 18, reclamado en el capítulo reivindicatorio modificado, mostró que la administración del compuesto a ratones BRCA-/- dio como resultado un **retraso significativo en el crecimiento del tumor** (ver, por ejemplo, el Ejemplo F y la Fig. 3).

Además, el Ejemplo H demuestra que el compuesto del Ejemplo 18 produce una **toxicidad de la médula ósea significativamente menor** en comparación con su molécula terapéutica no conjugada que tiene el mismo grupo R⁸ (p. ej., R8-H).

En conjunto, los compuestos reivindicados **son potentes agentes anticancerígenos que reducen significativamente los efectos no deseados** (p. ej., toxicidad en la médula ósea) del agente terapéutico correspondiente que tiene el mismo grupo R⁸. La persona versada en la materia no podría haber previsto *a priori* estas propiedades ventajosas de los conjugados reivindicados.

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo 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.

Por último, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio N° **3148**.

7. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de las **páginas 175 a 182** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **13 reivindicaciones**.

8. Adicionalmente, informamos que el respectivo pago por (i) las modificaciones mencionadas y (ii) el nuevo examen de patentabilidad, se efectuaron 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

Dirección para Notificación:

notificacionespatentes@lloredacamacho.com