

P-2021/15777

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2021/0010312**Solicitud de patente a nombre de **ASTRAZENECA AB.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **ASTRAZENECA AB.**, domiciliada en Södertälje, Suecia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **7356** notificado mediante notificación electrónica el 18 de abril de 2024, relacionado con el primer concepto técnico de fondo, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de cuatro (4) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado el 26 de marzo de 2024. En particular, se han realizado las siguientes modificaciones.

1.1 Se eliminaron las reivindicaciones 1 a 13.**1.2** Se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones remanentes en vista de las modificaciones mencionadas anteriormente.

Al respecto me permito manifestar que las modificaciones realizadas en esta oportunidad se realizan sin que por ello deba interpretarse que el solicitante acepta de modo alguno las objeciones establecidas en el oficio que aquí se responde y sin perjuicio o renuncia de los derechos del solicitante de buscar la protección de la materia contenida en las reivindicaciones eliminadas en etapas posteriores del trámite.

Asimismo, me permito resaltar que las modificaciones presentadas en esta oportunidad no implican una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por lo que es posible afirmar que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Título

Ahora bien, con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título siguiendo la amable recomendación realizada por el examinador, de modo que ahora se lee:

"COMPUESTOS DERIVADOS DE N-PIRIMIDIN-2-AMINA SUSTITUIDOS Y
COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE PCSK9"

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción al respecto se dé por superada.

3. Claridad y sustento de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

Con respecto a las objeciones puntuales del examinador se presentan las siguientes aclaraciones:

- 3.1** El examinador considera que las reivindicaciones 1, 5, 8 y 10 a 12 no son concisas porque las definiciones de A, B y Y comprenden un número muy extenso de alternativas, lo que impide establecer claramente el alcance de la protección.

Al respecto, el solicitante desea resaltar que, a pesar de que no comparte la opinión del examinador, ha decidido limitar la solicitud a un único compuesto (ejemplo 458B).

De esta manera, la antigua reivindicación 14 corresponde a la nueva reivindicación independiente 1.

De esta manera, el nuevo capítulo reivindicatorio define de manera puntual la estructura del compuesto reclamado, superando así la objeción con respecto a la concisión de la solicitud.

Así, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible manifestar que el alcance de la invención es claro y conciso, a la vez que se encuentra enteramente sustentado por la descripción, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 30 de la Decisión 486.

4. Nivel Inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1, 2, 7 y 17 no cumplirían con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** (WO2013/177536) y **D2** (WO2005/123686).

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la 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"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como lo reconoció el mismo examinador, la estructura del compuesto reclamado en las nuevas reivindicaciones no pueden derivarse de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D2, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

Ahora bien, en este caso particular, el examinador, señala que *"D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga compuestos de fórmula (I) para inhibir la producción de PCSK9 o reducir los niveles séricos de PCSK9 (Descripción, pág. 4, párr. [0011])"*.

Asimismo, el examinador indica que *"La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el compuesto divulgado en D1, consiste en el núcleo estructural de pirimidina, en el grupo amino en la posición 2 del anillo de pirimidina y en la definición del radical Y como un heteroarilo policíclico."*

De otro lado, el examinador menciona que *"No hay evidencia de que el definir específicamente un núcleo estructural de pirimidina, un grupo amino en la posición 2 del anillo de pirimidina y definir un heteroarilo policíclico en la posición equivalente al radical Y proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que inhibir PCSK9 ya había sido previsto en dicho documento con actividades de IC₅₀ de menos de 25 µM (Descripción, pág. 123, párr. [0221]-[0222] y Tabla 1)"*.

Y también advierte que *"Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de proporcionar otros compuestos alternativos?"*

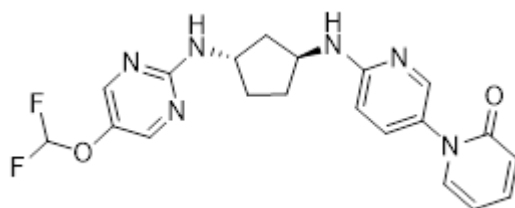
Posteriormente, el examinador indica que *"(...) el definir específicamente un núcleo estructural de pirimidina, un grupo amino en la posición 2 del anillo de pirimidina y definir un heteroarilo policíclico en la posición equivalente al radical Y, ya está divulgado en D2 que se refiere a compuestos a mediadores de molécula pequeña del transporte inverso de colesterol (RCT) para tratar la hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares asociadas y otras enfermedades, en donde dichos compuestos comprenden al menos una porción de inhibidor de HMG CoA reductasa o análogo del mismo (Descripción, pág. 1, párr. [0002] y Reivindicación 1). De manera particular, D2 divulga la síntesis de pirimidinas, como el compuesto E6 (Descripción, pág. 87, párr. [0214] y esquema E, pág. 85)"*

Finalmente, el examinador concluye que *"la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a definir específicamente un núcleo estructural de pirimidina, un grupo amino en la posición 2 del anillo de pirimidina y definir un heteroarilo*

policíclico en la posición equivalente al radical Y como en D2 sobre los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia."

Consideraciones sobre la materia reclamada

Al respecto, en primer lugar, me permito resaltar las características del compuesto reivindicados:

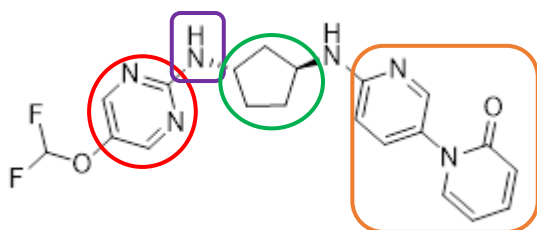


Compuesto 458B (Ver Página 195)

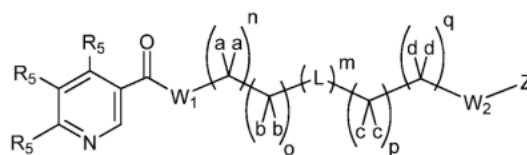
Este compuesto no se había divulgado ni se puede derivar de las enseñanzas de D1 y D2, ya sean solos o en combinación por los siguientes motivos.

Sobre las diferencias entre la materia reclamada y los documentos del arte previo

Tal como lo afirmó el examinador, D1 se relaciona con derivados de ácidos grasos para la inhibición de PCSK9. Estos derivados de ácidos grasos tienen múltiples diferencias estructurales con respecto al Ejemplo 458B, a saber:



Compuesto 458B (Ver Página 195)



Compuestos de Fórmula I divulgados en D1

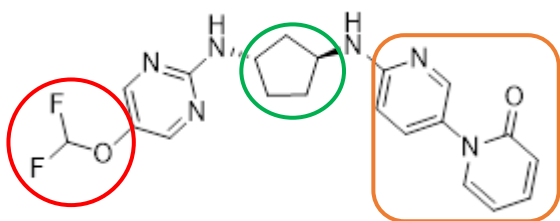
- 1) los compuestos de D1 tienen un núcleo de piridina en lugar del núcleo de pirimidina del compuesto de la invención (ver círculo rojo arriba),

- 2) en los compuestos de D1 hay un carbonilo al lado del anillo de piridina en lugar de un grupo amino de los compuestos reclamados (ver recuadro púrpura arriba),
- 3) los compuestos de D1 tienen una cadena de carbono en lugar del anillo de ciclopentilo de los compuestos reclamados (ver círculo verde arriba), y
- 4) los compuestos de D1 tienen una cadena de hidrocarburo en lugar del anillo de piridina unido a una piridona de los compuestos reclamados (ver recuadro naranja arriba).

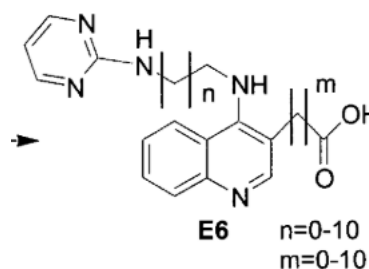
En este sentido, el solicitante sostiene que no sería obvio para el experto comenzar con los compuestos de D1 y realizar más de 4 cambios significativos en la estructura de las moléculas para llegar al Ejemplo 458B de la presente solicitud.

Estas deficiencias no son suplidas por D2. En primer lugar, es importante señalar que D2 no se relaciona con los inhibidores de PCSK9, se relaciona con los mediadores del transporte inverso del colesterol. De hecho, PCSK9 ni siquiera se menciona en dicho documento.

En segundo lugar, los compuestos de D2, tales como E6, difieren estructuralmente del Ejemplo 458B en que:



Compuesto 458B (Ver Página 195)



Compuesto E6 divulgado en D2

- 1) no enseñan que un anillo ciclopentilo (círculo verde) debe ubicarse entre los grupos amino, sino que enseñan una cadena hidrocarbonada,
- 2) no enseñan la combinación de anillos heteroarilo de piridina unida a una piridona (recuadro naranja) y
- 3) no enseñan la sustitución del anillo de pirimidina (círculo rojo).

Como lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, se necesitarían múltiples cambios estructurales de E6 para llegar al Ejemplo 458B, sin embargo, el

documento D2 no proporciona ninguna indicación para realizar estas modificaciones. Por lo tanto, no sería obvio para la persona normalmente versada en la materia comenzar con los compuestos de D2 y realizar los cambios estructurales significativos necesarios para llegar al Ejemplo 458B de la presente solicitud.

Además, incluso si la persona normalmente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2, esto no implicaría que el compuesto reclamado no posea nivel inventivo, porque los compuestos de D2 no enseñan que un anillo ciclopentilo deba ubicarse entre los grupos amino, ni que el La cadena de carbono de D1 debe reemplazarse con la combinación de anillos heteroarilo de una piridina unida a una piridona. Por lo tanto, incluso con las enseñanzas combinadas de D1 y D2 el experto no estaría motivado para preparar el Ejemplo 458B de la presente solicitud.

Además, el solicitante sostiene que la persona normalmente versada en la materia no encontraría ninguna motivación para combinar las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que ambos documentos se refieren a blancos distintos. Ahora bien, con el fin de demostrar el efecto que tienen las diferencias estructurales en la actividad de los compuestos, el solicitante sintetizó el compuesto citado por el examinador de D2 y lo probó en un ensayo de unión SPR (ver Anexo 1 adjunto), demostrando que, a diferencia de los compuestos de la invención y de D1, el compuesto E6 no se une a PCSK9.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

5. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) Las modificaciones del pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;

- iii) Las reivindicaciones definen la materia que se desea de manera clara y concisa, a la vez que cuentan con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iv) La invención reivindicada es novedosa dado que no se encuentra en el estado de la técnica, cumpliendo así con el requisito del Artículo 16 de la Decisión 486; y
- v) La invención reivindicada no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica por una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. **59669** de 2020.

De otro lado, no se adjunta recibo de pago por reivindicaciones adicionales a la undécima reivindicación, toda vez que el actual pliego reivindicatorio contiene un número de cláusulas inferior al presentado y estudiado anteriormente.

7. Anexos

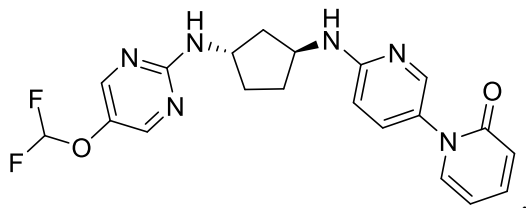
- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye cuatro (4) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.
- Anexo 1 Evidencia experimental sobre el compuesto E6.

Señora Directora,

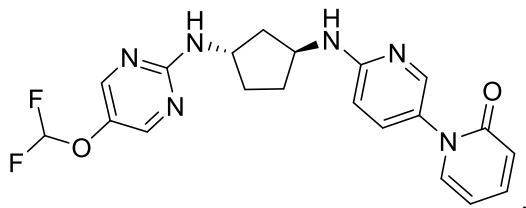

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

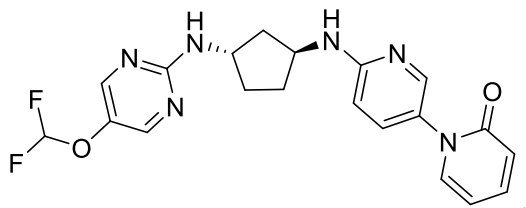
1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el cual es:



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es:



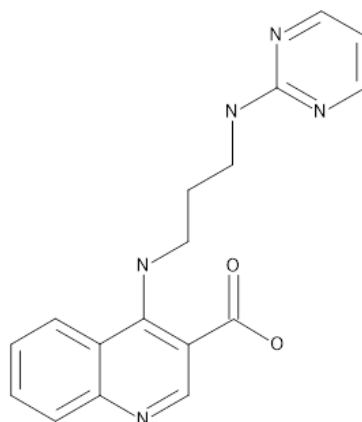
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es una sal farmacéuticamente aceptable de:



4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Objective

Investigate target engagement of AZ12516843 (structure shown below) with human PCSK9 using surface plasmon resonance (SPR)



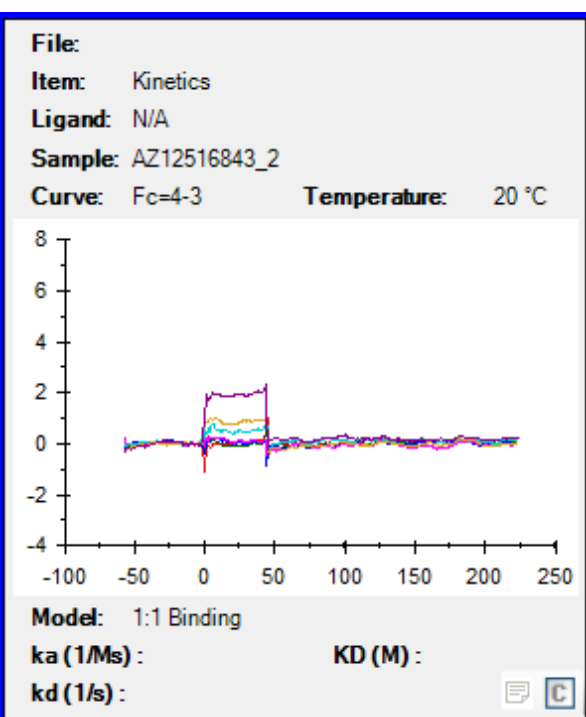
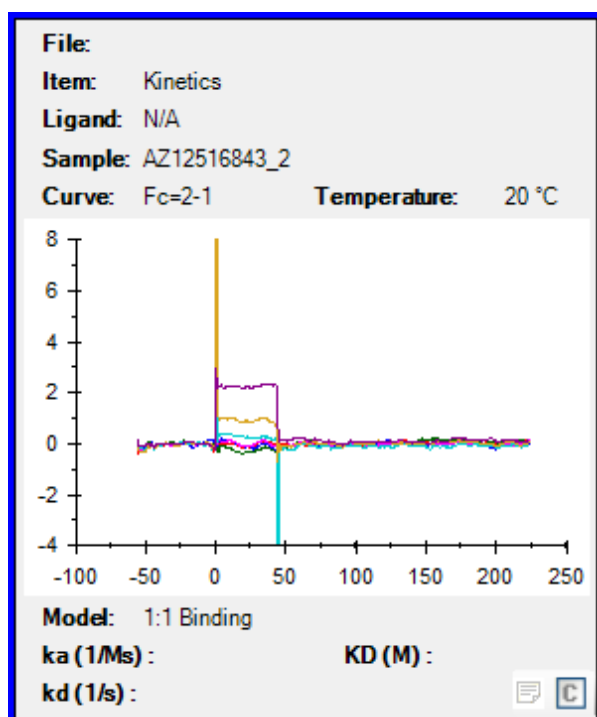
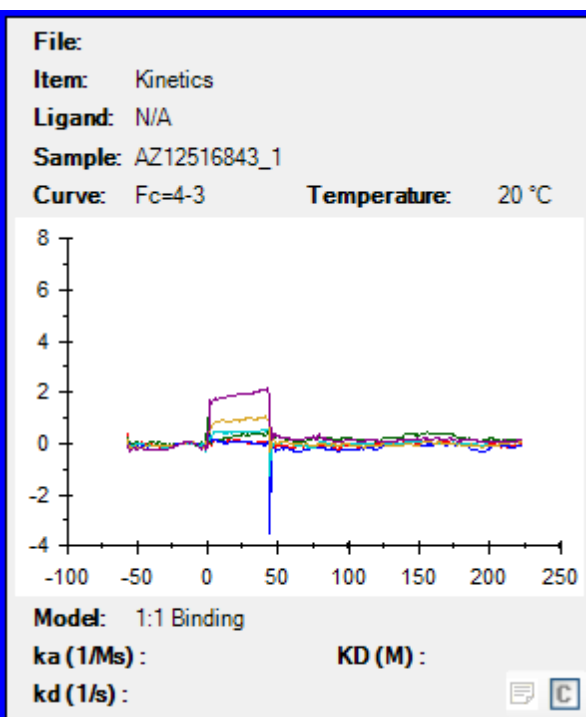
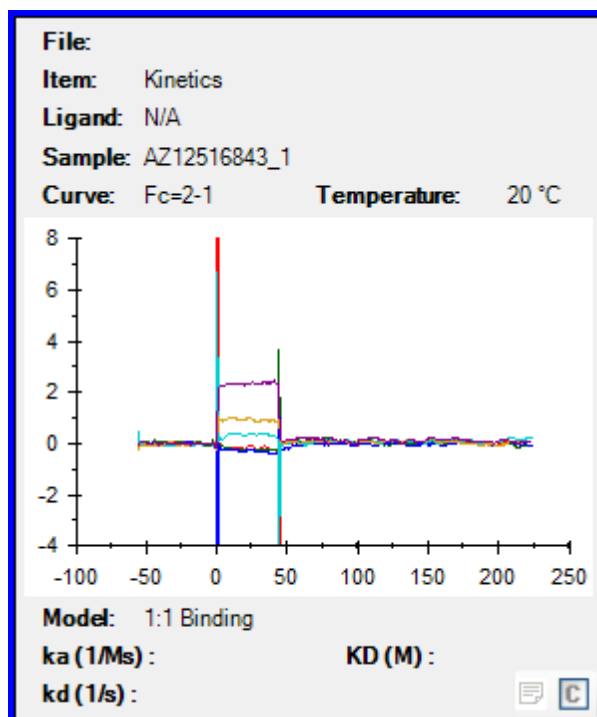
Material & Methods

The SPR experiments have been conducted in a similar fashion as described in the present application, with the only difference that they have been done at 20°C instead of 30°C in order to increase the affinity and thus the potential of detecting specific interactions of AZ12516843 with human, biotinylated, surface-tethered PCSK9.

Briefly, the SPR binding experiments were performed on a Biacore T200 optical biosensor unit at 20°C using a Series S Sensor Chip SA with a running buffer composed of 10mM Hepes, 150mM NaCl, 0.05% (v/v) Tween 20 pH 7.4. The biotinylated human PCSK9 (31-692)-Avi-His6 protein was tethered to levels of 7100 (Flow Cell 2) and 5800 (Flow Cell 4) Response Units (RU) and the surfaces were blocked with a d-biotin solution including the reference channels. The binding experiments with AZ12516843 were performed by employing the method of multi-cycle kinetics and a digital dispenser HP D300 (Tecan) was used to set up the compound concentration series from a 10mM DMSO stock solution using 7 concentrations. The tested concentrations have been 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 and 32μM and measurements have been performed in duplicate over the 2 different surfaces.

Results

The SPR data with AZ12516843 indicate a very low binding signal (about 2 RUs) that is only evident at the highest tested compound concentration of 32μM. A saturatable binding signal for a 1:1 interaction, taking into account the molecular weight of the protein, the ligand and the tethering densities, would typically result in a binding signal of 28-35 RUs at 20x the K_D-value in compound concentration. Thus, no specific binding with high affinity could be confirmed for AZ12516843.





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0010312
Recibo: 24-41351
Fecha: 27/05/2024

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 971189
CUS: 665259354

Patente PCT

COMPUESTOS DERIVADOS DE N-PIRIMIDIN-2-AMINA SUSTITUIDOS Y COMPOSICIONES QUE LOS
COMPRENDEN COMO INHIBIDORES DE PCSK9

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 214,000