

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.S.D.

Re.:Expediente **No. NC2020/0009625**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **"INHIBIDOR DE FAP"**.

Solicitante: **UNIVERSITÄT HEIDELBERG**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 4953** notificado en 11 de marzo de 2024, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones relativas a un uso y claridad de las reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 24 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada y las objeciones formuladas se deben tener por superadas así:

La reivindicación 1 ha sido modificada y se ha limitado el alcance de la misma de manera significativa con el fin de reivindicar los compuestos de formula I de especial interés para la solicitante. En particular, la materia recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio se encuentran debidamente soportadas de la siguiente manera:

Reivindicaciones	Soporte
1	Antiguas reivindicaciones 1 y 7 (la definición de A es O y NCH3 se basa, por ejemplo, en la línea 11 de la página 41 o en la línea 3 de la página 103 de la solicitud PCT)
2	Antigua reivindicación 8
3	Nueva reivindicación basada, por ejemplo, en la línea 16 de la página 41 de la descripción y en los ejemplos del cuadro 3
4	Nuevas reivindicaciones basadas, por ejemplo, en la página 41, línea 12 de la descripción y en los ejemplos de la Tabla 3
5, 6	Nuevas reivindicaciones basadas en los ejemplos de los cuadros 1 y 3
7	Nueva reivindicación basada en la nota de cabecera y Ejemplos de la Tabla 3
8	Nueva reivindicación independiente basada en las notas de encabezamiento y ejemplos de los cuadros 3 y 5, en particular el compuesto FAPI-46
9	Nueva reivindicación basada en las notas de encabezamiento y ejemplos de los cuadros 3 y 5, en particular el compuesto FAPI-46
10	Nueva reivindicación basada en las notas de encabezamiento y ejemplos de los cuadros 3 y 5, en particular el compuesto FAPI-46
11	Nueva reivindicación independiente basada en las notas de encabezamiento y ejemplos de los cuadros 3 y 5, en particular el compuesto FAPI-74
12	Nueva reivindicación basada en las notas de encabezamiento y ejemplos de las Tablas 3 y 5, en particular el compuesto FAPI-74
13	Nueva reivindicación basada en las notas de encabezamiento y ejemplos de las Tablas 3 y 5, en particular el compuesto FAPI-74
14, 15	Nuevas reivindicaciones basadas en las notas de encabezamiento y ejemplos de los cuadros 1 y 5, en particular el compuesto FAPI-34
16, 17	Antigua reivindicación 9, página 57, línea 7 ^(11C) , cuadro 4(A18F)

18 – 20	Reivindicaciones anteriores 10 – 12
21 – 24	Antigua reivindicación 13

De esta manera, es claro que la materia recitada en el nuevo pliego reivindicatorio se encuentra debidamente soportada en la descripción inicialmente presentada y no amplía el alcance de la solicitud inicial.

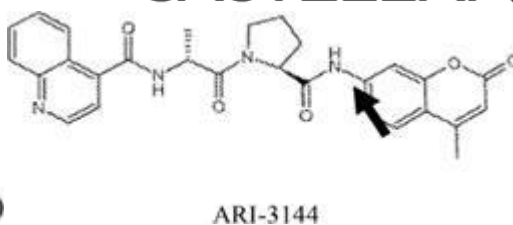
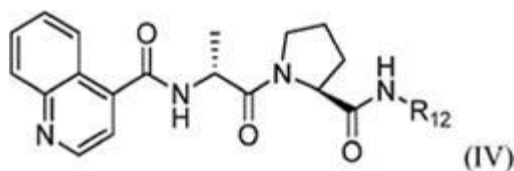
Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Nivel inventivo

De acuerdo con el Examinador, la materia objeto de protección en la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos WO2011158189 (D2) y WO2013033396 (D3). En particular, el Examinador señala que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un sustituyente R⁸ unido al resto quinolina del D2 en el producto de D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

El examinador argumenta que **D3**, como estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, revela un compuesto representado por la Fórmula IV, empleado para cuantificar la cantidad de FAP expresada por una muestra de biopsia tumoral donde R12 es un fluoróforo o cromóforo (página 22). **D3** también mostró el compuesto ARI-3144 y su aplicación como herramienta de estratificación de diagnóstico/paciente, la flecha en la estructura en la parte inferior indica el enlace químico que escinde la FAP. El sitio de reconocimiento de FAP está químicamente unido a la fracción fluorogénica cumarina (CMA). Después de la unión de ARI-3144 a FAP, se produce la escisión del enlace químico para liberar el sitio de reconocimiento de FAP del AMC. Una vez liberado, el AMC ahora emite fluorescencia y su concentración podría cuantificarse midiendo sus propiedades espectroscópicas (Página 42, Ejemplo 2).



Según el examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el producto divulgado en **D3** consiste en que en la presente solicitud R8 está unido a la fracción de quinoleína, mientras que en **D3** está unido al anillo de pirrolidina.

No habría pruebas de que la inclusión específica del sustituyente R8 unido a la fracción de quinolina proporcione un producto con un efecto técnico diferente del que ya proporcionaba el objeto de **D3**, ya que el uso de compuestos como ARI-3144 como herramienta de diagnóstico/estratificación de pacientes ya se había previsto en ese documento (página 42, Ejemplo 2).

Además, la presente invención se refiere a compuestos o composiciones farmacéuticas adecuadas en el diagnóstico o tratamiento de una enfermedad caracterizada por la sobreexpresión de la proteína de activación de fibroblastos (FAP). Con las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, el objeto de la reivindicación 1 se ha restringido a la siguiente clase de compuestos de la Fórmula (I) en donde:

Q, R, U están ausentes;

V es C=O;

W es NH;

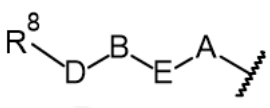
Y es CH₂;

Z es C=O;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo formado por -H y halo;

R³ es -CN;

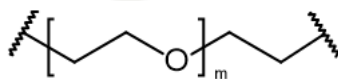
R⁵ y R⁶ son H;

R⁷ es , en donde

D está ausente;

A es O o NCH₃;

E es alquilo de C₁₋₆ o



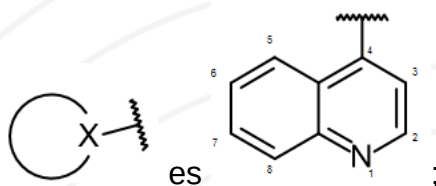
, en donde m es 1, 2, o 3;

B es NH-C₁₋₆-alkyl,



opcionalmente B se sustituye por un alquilo de C₁₋₃;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en una porción radiactiva, un agente quelante, un colorante fluorescente, un agente de contraste y combinaciones de los mismos; y



o un tautómero, racemato, hidrato, solvato o sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos de la presente invención y los divulgados en **D2** o **D3**. **D2** revela estructuras enlazadoras que se pueden utilizar para liberar moléculas biológicamente activas, mediante la irradiación de estos compuestos. Este principio es fundamentalmente diferente al de los compuestos de la presente invención, que se basan en la internalización del compuesto y no en la liberación de una fracción reportera. Más bien, la combinación de **D1** y **D2** enseña a una habilidad ordinaria que un inhibidor de la FAP como se enseña en **D1** se liberaría de un grupo portador como se describe en **D2** tras la irradiación (página 3, líneas 7-10). Esto es lo opuesto al propósito de los compuestos reivindicados, que es combinar una fracción fluorescente/marcada con una fracción inhibidora de FAP para permanecer intacta y ser dirigida a un locus específico en un cuerpo para obtener imágenes o tratar una región enferma de un cuerpo humano o para diagnosticar enfermedades.

Además, los compuestos de **D2** parecen tener propiedades diferentes y no existe incentivo alguno para combinar tales enlazadores, en caso de que se divulguen en **D2**, con los compuestos de **D1** y esperar cualquiera de las propiedades de los compuestos de la presente invención.

Por lo tanto, se sostiene respetuosamente que la materia reivindicada no es obvia para **D2**.

De otro lado, **D3** se limita a revelar los inhibidores de la FAP que llevan un colorante que podría ser útil en los métodos de diagnóstico cuando el colorante se separa de la FAP al unirse a ella. Como se describe en el **Ejemplo 2** de **D3**, página 41, líneas 8-12, en el compuesto "ARI-3144" como se propone, el sitio de reconocimiento de FAP está químicamente unido a la fracción de cumarina fluorogénica (AMC). Después de la unión de ARI-3144 a FAP, se produce una escisión de enlace químico para liberar el sitio de reconocimiento de FAP del AMC. Una vez liberado, el AMC es ahora fluorescente y su concentración se puede cuantificar midiendo sus propiedades espectroscópicas.

Sin embargo, esto es contrario a la presente invención. El enlazador específico, tal como se propone en la presente invención, permite que la fracción reportera R8 sea absorbida por la célula, en lugar de escindida del compuesto.

Es decir, mientras **que D3** tiene como objetivo proporcionar compuestos a partir de los cuales el colorante fluorescente se escinde al unirse al FAP, los compuestos de la presente invención permiten una mayor absorción y un tiempo de retención más prolongado de la fracción reportera R8 en la célula. Sólo la captación de la fracción reportera permite la detección de la fracción reportera a la concentración en la célula de interés.

Además, en **D3**, la fracción reportera no está ligada a la fracción de quinolona como en los compuestos de la presente invención, sino al anillo de pirrolidina en el lado opuesto del compuesto.

Es decir, a partir de **D3**, no hay **ningún** indicio de que la persona experta pueda o deba utilizar la estructura de enlazador específica de las presentes reivindicaciones para enlazar una fracción R8 con la fracción X de quinolina de un FAPI con el fin de lograr cualquiera de las excelentes propiedades de los compuestos de la presente invención. Más bien, la persona experta solo habría aprendido de **D3** cómo se escinde un tinte de la FAPI al unirse a la FAP. Cabe destacar que este defecto no se compensa con **D2**. **Del** mismo modo, **D2** enseña a alguien de habilidad ordinaria que un inhibidor de FAP se liberaría de un grupo portador como se describe en **D2** tras la irradiación.

Por lo tanto, ni **D3** por sí sola, ni la combinación de **D3** y **D2** conducen a la persona experta hacia el objeto de las presentes reivindicaciones.

Así entonces, es claro que la presente invención inventiva en relación frente al estado de la técnica citado y respetuosamente se solicita a su Despacho otorgar la presente solicitud de patente, o si se considera que todavía hay razones para seguir objetando

esta invención, se solicita expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos en contra de dichas objeciones.

3. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 24 reivindicación.
- Comprobante de pago por modificación a reivindicaciones, examen de patentabilidad adicional y 9 reivindicaciones adicionales a las 15 inicialmente presentadas (se pagaron 5 reivindicaciones adicionales a la décima reivindicación el 3 de Agosto de 2020).

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. N° **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

P5454/mgm



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0009625
Recibo: 24-42971
Fecha: 31/05/2024

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 973215
CUS: 673704575

Patente PCT
INHIBIDOR DE FAP

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
2	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	9	\$ 54,000	\$ 486,000
3	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,447,500	\$ 1,447,500
TOTAL					\$ 2,147,500