



**Señora**

**Sandra Isabel Calderón Rodríguez**

**Directora de Nuevas Creaciones**

**Superintendencia de Industria y Comercio**

**E. S. D.**

**Referencia:** Solicitud de Patente de Invención PCT denominada  
**“COMPUESTOS”**

**Asunto:** Respuesta al oficio N° 14596 de 20 de agosto de 2024

**Expediente No. NC2023/0013256**

**Juan Carlos Cuesta Quintero**, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **SPERO THERAPEUTICS, INC.** doy respuesta al Oficio No. 14596 de 20 de agosto de 2024, bajo los siguientes términos:

## **1. Solicitud de patente**

### **1.1. Reivindicaciones**

Teniendo en cuenta lo indicado por el Examinador, confirmo que el solicitante no ha realizado ninguna modificación sobre el capítulo reivindicatorio, por lo tanto, se mantiene el presentado el día 6 de julio de 2023.



## 2. Examen de patentabilidad

### 1.2. Nivel inventivo

El Examinador en el requerimiento de fondo hace referencia a dos documentos citados en el Estado de la Técnica:

D1: WO 2016083531 con título “Compounds”

D2: WO 2015135976 con título “Polimyxin Derivatives and Their Use in Combination Therapy Together With Different Antibiotics”

El Examinador objeta que las reivindicaciones 1 a 16 presentan falta de actividad inventiva en vista de la divulgación de los documentos citados en el Estado de la Técnica D1 y D2. El solicitante respetuosamente discrepa, teniendo en cuenta los argumentos que se presentan a continuación.

La argumentación del Examinador sobre la falta de actividad inventiva se basa en la afirmación de que *“la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los residuos de aminoácidos del D2 en los compuestos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1”*. Como punto de partida, el Examinador ha destacado los ejemplos 39, 50 y 51 de D1.

Sin embargo, el solicitante respetuosamente considera que el análisis es equivocado. La sugerencia del Examinador de que la invención es obvia se basa en una selección arbitraria de lo que se divulga en D1 como punto de partida, seguida de una combinación inadmisble con las enseñanzas de D2. Siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, el experto versado en la materia no es conducido inevitablemente a la invención y, de hecho, se le aleja activamente de ella.

En primer lugar, debe destacarse el contexto de los documentos de la técnica anterior D1 y D2, y su relación entre sí.



D2 es la primera solicitud de patente publicada (con fecha de presentación del 11 de marzo de 2015) del presente solicitante, la cual describe la producción de derivados de polimixina con alta actividad antibacteriana, al tiempo que reduce la toxicidad.

D1 es un documento publicado posteriormente del mismo solicitante. Tiene fecha de presentación el 26 de noviembre de 2015. D1 está dirigido al **mismo** fin que D2; es decir, la producción de derivados de polimixina que tienen una toxicidad reducida en relación con la polimixina o la colistina y que son particularmente eficaces contra bacterias Gram-negativas (ver página 2 líneas 34 - 38 de D1, y página 2 líneas 29 - 31 de D2).

Por lo tanto, D1 es un documento escrito íntegramente con el conocimiento de D2. Los compuestos descritos en D2 eran conocidos por los autores de D1, y la enseñanza de D1 naturalmente tiene primacía sobre D2.

La primacía de D1 sobre D2 es **particularmente relevante** para la enseñanza sobre la naturaleza de la posición 6 de la polimixina.

D2 no proporciona **ninguna** enseñanza explícita sobre la importancia de retener el residuo de aminoácido de tipo salvaje en la posición 6 para reducir la toxicidad (o, de hecho, para obtener cualquier beneficio). En los ejemplos de realización, el residuo de aminoácido en esa posición es simplemente el mismo que el presente en la polimixina B y la colistina (es decir, es de tipo salvaje). El experto entiende que D2 no ha explorado esta posición y que D2 no ha seleccionado el residuo de aminoácido para que sea particularmente favorable u optimizado en ningún sentido, simplemente se deja sin modificar.

Por el contrario, un **enfoque de D1, presentado posteriormente**, es la variación en la posición 6. D1 señala explícitamente la progresión en D1 desde D2 por "la naturaleza de los residuos de aminoácidos en las posiciones 6 y/o 7" (ver página 79 de D1).



Tal y como ya se describió detalladamente, D1 enseña explícitamente en la reivindicación 1 que la posición 6 "no es un residuo de fenilalanina, leucina o valina" y/o que la posición 7 "no es un residuo de leucina, isoleucina, fenilalanina, treonina, valina o nor- residuo de valina". De manera relevante, y considerando la divulgación en global, la **fuerte** enseñanza de D1 se dirige hacia los residuos de aminoácidos **no naturales** en la posición 6, y los ejemplos trabajados se centran en particular en el uso de residuos de aminoácidos tales como D-ciclohexilalanina (D-CHA), 4-fenil-fenilalanina y 4-bromo-fenilalanina, entre muchos otros (ver, por ejemplo, la Tabla 1 en la página 93 en adelante). Ciertamente, D1 no permite el tipo salvaje en las posiciones 6 y/o 7.

El efecto de esta diferencia, como se señala en las páginas 7-9 de D1, es que los compuestos de D1 son "*activos contra una amplia gama de bacterias*", en contraste con el "*perfil variado de actividad biológica*" exhibido por los compuestos del estado de la técnica, y además muestran mejoras con respecto a "compuestos de polimixina o derivados de polimixina en la técnica [que son] conocidos por tener un perfil de toxicidad deficiente". Por lo tanto, el experto en la materia entiende que la posición 6 ha sido modificada en D1 frente a D2, para un rendimiento biológico optimizado.

Hay por lo tanto una progresión general partiendo de D2 hacia D1, una **falta** de enseñanza en D2 sobre la importancia de los residuos de aminoácidos en la posición 6, y una enseñanza **explícita** de D1 para seleccionar residuos de aminoácidos que **no** son los de la presente invención, en la búsqueda de compuestos con toxicidad reducida, manteniendo la actividad antibacteriana. Al menos por estas razones, **no puede ser "obvio"** para el experto seleccionar los aminoácidos en la posición 6 como se describe en D2 por ningún motivo, y mucho menos para una reducción de la toxicidad.

Adicionalmente el Examinador hace referencia al documento Koh Jun-Jie et al., Amino Acids (2017), citado como D6 en el ISR, aportado en la contestación anterior. El Examinador considera que D6, el cual es un artículo publicado en 2017, después de la publicación de D1, incluye ejemplos que "*solo difieren en el tipo de restos de aminoácidos frente a la materia reclamada*".



Sin embargo, el Examinador no ha presentado ejemplos específicos de esos compuestos, ni ninguna evidencia de que sean ventajosos. Por el contrario, el pasaje de D6 que ya se ha destacado, el cual describe la "introducción de modificaciones hidrófobas en la posición R6 o R7 de la polimixina B" para superar la "resistencia a la polimixina" demuestra una ventaja y una motivación para que el experto siga la sólida enseñanza de D1, en cuanto a que la posición 6 debe ser modificada a un residuo que no está presente en los compuestos de tipo salvaje, tal como la sustitución con un residuo no natural.

Por supuesto, para poder haber llegado a la presente invención, el experto versado en la materia **no solamente** debe haber incluido el residuo de aminoácido en la posición 6 de D2 en los compuestos de D1 (lo cual ya consideramos que no es posible), sino que al mismo tiempo debe haber **seleccionado específicamente** compuestos que comprenden el grupo N-terminal de la invención, y **no haber** realizado alteración de la posición 7 a un residuo que está fuera de la presente reivindicación. En otras palabras, el experto en la materia al menos habría tenido que seleccionar, por alguna razón, los grupos N-terminales particulares como se describe en los Ejemplos 39, 50, 51, 58 y 59 de D1 (5 entre 99 Ejemplos de realización), y después elegir combinarlos con el residuo de aminoácido de D2 en la posición 6, y sin realizar más variaciones en la posición 7.

No hay **ninguna razón** por la que el experto versado en la materia estaría motivado a hacer esto, siguiendo las enseñanzas del estado de la técnica. Las selecciones múltiples que habría que realizar para alcanzar la presente invención no se sugieren en absoluto en los documentos, y, de hecho, en el estado de la técnica se guía activamente al experto a **no** hacer estas selecciones simultáneamente.

En primer lugar, el Examinador no ha presentado ningún razonamiento acerca de las razones por las que el experto se centraría en el grupo N-terminal de la invención de todos los que se describen en D1, o, de hecho, de la descripción genérica de los grupos N-terminales como se describe en D2.



No hay ninguna tendencia en D1 que sugiera que los grupos N-terminales de los Ejemplos 39, 50, 51, 58 y 59 de D1 estén asociados con una toxicidad favorable con respecto a cualquier otro grupo N-terminal. D2 no contiene ningún ejemplo de realización que comprenda un grupo N-terminal de la invención y, por lo tanto, **tampoco** puede haber ninguna motivación para seleccionar el grupo N-terminal de la invención en ese documento.

Incluso si el experto en la materia se hubiera centrado en el grupo N-terminal de la invención, esto de hecho hace la combinación con las enseñanzas de D2 *incluso todavía menos* probable. Incluso en el escenario artificial en el que el experto en la materia eligiera conservar el grupo N-terminal de los Ejemplos 39, 50, 51, 58 y 59 de D1, no alcanzaría la presente invención, sin aplicar actividad inventiva.

Específicamente, aunque el amplio alcance de D2 abarca el grupo N-terminal como se describe en la invención, es **solamente** D1 el que señala hacia ello en forma de ejemplos de realización. Habiendo seleccionado arbitrariamente ese grupo N-terminal, D1 es por lo tanto el único documento que el experto consultaría de manera sensata.

Tal y como ya se ha explicado, este D1 dirige explícitamente al experto en la materia en dirección contraria a los residuos de aminoácidos como se describe en la reivindicación 1, al excluir la fenilalanina, leucina o valina en la posición 6, y al fomentar activamente el uso de residuos no naturales, como D ciclohexilalanina (D-CHA), en la posición 6.

De hecho, los únicos ejemplos de realización en D1 de compuestos en los que la posición 6 y la posición 7 son residuos como se define en la presente invención (solamente un ejemplo de realización entre 99 en total, el cual no se destaca como ventajoso y cuya toxicidad no se ha determinado) están todos asociados con una única estructura de grupo N-terminal que es **significativamente diferente** del grupo N-terminal de la presente invención: no tiene ningún grupo arilo y el grupo CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> está unido al carbono en la posición  $\alpha$ , en lugar de la posición  $\beta$ ,



al carbonilo. Si el experto hubiera, por alguna razón, seleccionado el grupo N-terminal de la presente invención (lo cual, por supuesto, sería esencial para alcanzar la presente invención), esos Ejemplos **no son relevantes** y su enseñanza sería ignorada.

Por lo tanto, incluso en la situación artificial en la que el experto hubiera seleccionado el grupo N-terminal de los Ejemplos 39, 50, 51, 58 y 59 de D1, todavía no sería conducido a la presente invención.

El solicitante también aborda en lo siguiente los comentarios del Examinador con respecto al efecto técnico exhibido por los compuestos de la presente invención, en comparación con la técnica anterior.

El Examinador parece haber aceptado el argumento del solicitante previamente presentado de que los Ejemplos 1 y 9 de la presente invención muestran una reducción de la citotoxicidad y niveles renales mejorados, junto con una alta actividad antimicrobiana, en comparación con los Ejemplos 50 y 58 de D1. Sin embargo, indica que el efecto de una menor citotoxicidad no ha sido demostrado en casos distintos a las “formas isoméricas específicas”. Por esta razón, el Examinador sigue entendiendo que el problema técnico objetivo se limita al suministro de “derivados alternativos de polimixina B”. Respetuosamente el solicitante indica que esta afirmación es incorrecta.

La comparación de los Ejemplos 1 y 9 de la presente solicitud tal y como originalmente presentada, con los Ejemplos 50 y 58 de D1, **es completa y suficiente para demostrar un efecto beneficioso**. Los Ejemplos 1 y 9 de la presente solicitud difieren de los Ejemplos 50 y 58 de D1 sólo por la naturaleza del aminoácido en la posición 6, la cual es la diferencia técnica de la invención con respecto a la técnica anterior más cercana como identificada por el Examinador. Los ejemplos 1 y 9, y 50 y 58 de D1 son, por tanto, los ejemplos más relevantes para determinar el efecto técnico asociado a esta diferencia estructural.



Como explicado anteriormente, tanto los Ejemplos 1 como 9 de la presente solicitud como originalmente presentada muestran una mejora en la toxicidad (medida mediante valores mejorados de IC50 de HK-2, junto con niveles renales aceptables) con respecto a los Ejemplos 50 y 58 de D1, manteniendo al mismo tiempo una alta actividad antimicrobiana.

La ausencia de la misma comparación directa en D1 para todos los compuestos abarcados por la reivindicación **no significa** que no esté presente el mismo efecto técnico, **ni** proporciona ninguna razón para dudar de que esté presente. El Examinador no ha presentado ninguna duda seria, con un claro respaldo en el estado de la técnica, de que el efecto estaría presente en todo el alcance de la reivindicación.

De hecho, la solicitud tal y como originalmente presentada contiene múltiples ejemplos de compuestos en todo el alcance de la reivindicación 1, que tienen una citotoxicidad favorable y niveles renales equilibrados, con una alta actividad antimicrobiana. **Ambos** diastereómeros, con variación en la estereoquímica en el grupo N-terminal, de la mayoría de las estructuras, se incluyen como ejemplos reales de realización en la solicitud. De manera similar, se muestra una variación significativa en los ejemplos de realización relativos a regioquímica (de sustituyentes alrededor del anillo arilo del grupo N-terminal). Por lo tanto, respetuosamente se indica que el Examinador no puede sugerir que el efecto técnico se limite a formas isoméricas específicas. Si bien no **todos** los ejemplos de la solicitud muestran una mejora en la citotoxicidad en relación con los ejemplos 39, 50 y 58 de D1, eso es irrelevante porque las diferencias estructurales se extienden más allá de la identidad del aminoácido en la posición 6 (lo cual es la característica distintiva que el Examinador considera para la actividad inventiva).

La contribución inventiva es la combinación de un grupo N-terminal como se define en la reivindicación 1 con el residuo de aminoácido en la posición 6 siendo fenilalanina, leucina, norleucina, valina o norvalina, y con el aminoácido en la posición 7 siendo un alquilo C1-4 opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo. Todos los compuestos de la presente invención exhiben una combinación favorable de baja citotoxicidad y buena eliminación del riñón, lo que





equivale a una toxicidad reducida, manteniendo al mismo tiempo una buena actividad antimicrobiana. Con fines de completar la presente, la eliminación de materia en la solicitud madre no fue debida a que el solicitante estuviera de acuerdo con las objeciones del Examinador; respetuosamente se indica que la materia de la presente solicitud divisional refleja de manera justa la contribución inventiva.

En resumen, para llegar a la invención a partir del estado de la técnica más cercano en D1, el experto en la materia primero habría tenido que realizar una selección del grupo N-terminal de la invención (lo cual no se enseña ni resalta ni sugiere en D1 y D2 por ningún motivo, y mucho menos para mejorar la toxicidad sobre cualquier otra estructura). Luego, además, el experto en la materia habría tenido que seleccionar un residuo de aminoácido en la posición 6 como se describe en D2, lo cual se **desaconseja explícitamente** en D1 (un documento publicado posteriormente que usurpa las enseñanzas de D2), y que se desaconseja especialmente en la situación artificial de haber seleccionado el grupo N-terminal de la invención. El experto en la materia no puede llegar a la presente invención tal y como reivindicada con la expectativa de una reducción de la toxicidad. Por lo tanto, respetuosamente se indica que las reivindicaciones 1 a 16 son inventivas.

Por lo tanto, queda evidenciado la existencia de nivel inventivo en la invención, y que un experto en la materia no podría solo combinar los divulgado en D1 y D2, para llegar a la presente invención.

## Conclusiones

Con los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios para la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad



definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Juan Carlos Cuesta Quintero', is positioned below the word 'Cordialmente,'.

**Juan Carlos Cuesta Quintero**

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.