

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0013496**, solicitud de patente de invención a favor de **THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA**, Título: **COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA TRATAR EL CÁNCER**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 16910 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 20 de septiembre de 2024.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos y se mencionan las modificaciones realizadas para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Modificación a las reivindicaciones

Me permito dirigir la atención del Señor Examinador en el hecho que el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial ha sido modificado de la siguiente manera:

- Se ha eliminado la expresión *“del grupo que consiste en”* en la reivindicación 1.
- Se ha eliminado la expresión *“del compuesto que es”* en las reivindicaciones 12 a 21.

- Se ha eliminado la expresión “o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo” en la reivindicación 22.
- Se han eliminado las reivindicaciones 23 a 28 con el fin de superar las objeciones del examinador y definir la materia a proteger.

Así las cosas, es importante mencionar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones cumplen en su totalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 34 de la Decisión 486, teniendo en cuenta que estas **no involucran una ampliación a la protección correspondiente a la divulgación tal y como se presentó originalmente.** Por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial cumple con los lineamientos establecidos por la Decisión Andina 486 y encuentra sustento a lo largo de la memoria descriptiva de la solicitud.

2. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

Con respecto a que el método de la reivindicación 23 no es claro ni conciso y que los términos “*solvente*” y “*disolvente aprótico*” en las reivindicaciones 23 a 28 no es conciso, me permito señalar que las reivindicaciones 23 a 28 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por lo tanto, se superan dichas objeciones.

Considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto al presente memorial cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y corresponden a una limitación razonable del concepto inventivo desarrollado por el inventor, de manera atenta solicito a ese Despacho retirar las objeciones en cuanto a la claridad de la materia reclamada.

3. Nivel Inventivo

Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, el Examinador asegura que las reivindicaciones **1 a 22** carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2**.

También indica que las reivindicaciones **23 a 28** carecen de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento **D1**.

En respuesta a lo anterior, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial goza de nivel

inventivo y difiere en diferentes aspectos de los documentos del arte previo citados en el Oficio Técnico No. 16910.

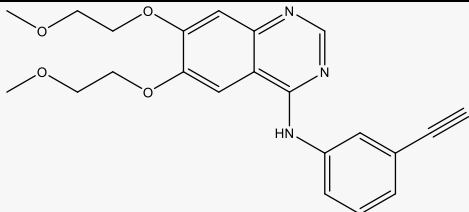
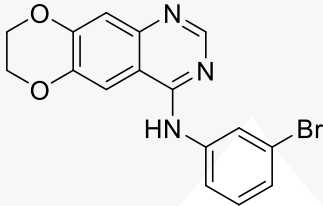
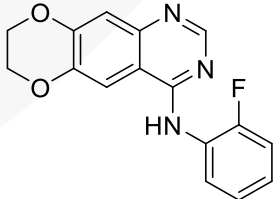
En primer lugar, me permito aclarar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado y limitado a elementos específicos que permiten definir la materia reivindicada en la presente solicitud haciendo que difiera completamente de las enseñanzas de **D1** y **D2**.

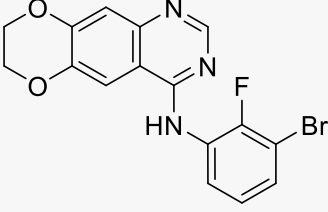
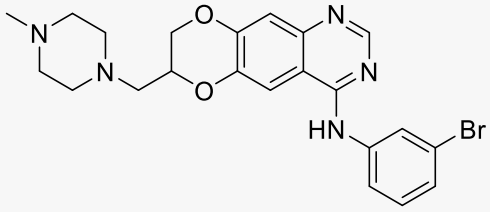
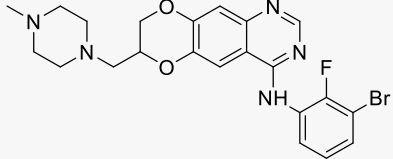
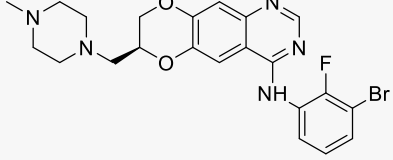
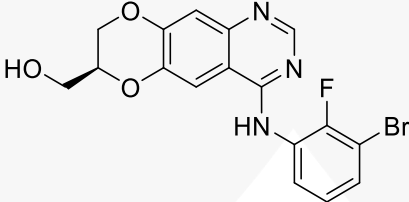
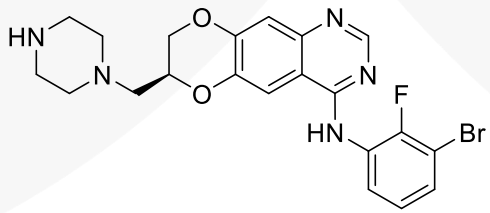
En segundo lugar, el examinador establece que **D1** es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga derivados de dioxanoquinazolina de fórmula (I) para el tratamiento del cáncer. También establece que la diferencia entre los compuestos reivindicados y los divulgados en **D1** consiste en la *presencia del átomo de flúor en la posición 2 dentro del fenilo* y asegura que dicha diferencia *no proporciona algún efecto técnico diferente del que ya proporcionaba el objeto de **D1**, ya que la inhibición del cáncer ya se había prevista en este documento.*

De acuerdo con lo anterior, el examinador establece que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es *“¿Cómo modificar los compuestos de D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos?”*. Sin embargo, y contrario a lo establecido por el examinador, me permito resaltar que el problema técnico que debe resolverse con la presente solicitud es el de proporcionar compuestos que tengan tanto una actividad inhibidora de EGFR y una alta penetración en la barrera hematoencefálica, lo que se consigue mediante el patrón de sustitución 2,3-dihalo reivindicado. En este sentido, ni **D1** ni **D2**, solos o en cualquier combinación, resuelven el problema técnico ni enseñan el sorprendente efecto técnico de **la inhibición combinada de EGFR y la penetración hematoencefálica que está asociada con los compuestos reivindicados**.

Ahora bien, como es conocido, los gliomas son la forma más común de tumor cerebral, y el glioblastoma multiforme (GBM) es la forma más maligna. Además, el GBM tiene muy mal pronóstico con una tasa de supervivencia baja, como se describe, por ejemplo, en la página 14 de la solicitud PCT. Asimismo, un factor común de la evolución del GBM es la amplificación de EGFR, y como ejemplo de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) de molécula pequeña incluyen gefitinib y erlotinib, los cuales son las terapias dirigidas a EGFR clínicamente más avanzadas, y de estos compuestos, el erlotinib se utiliza como compuesto de referencia en la presente solicitud. Aún más, y aunque los TKI son bien tolerados y muestran cierta actividad antitumoral en pacientes con GBM, los estudios han demostrado que las concentraciones plasmáticas cerebrales de gefitinib y erlotinib después de la terapia fueron solo del 6 - 11 % de la dosis inicial, lo que sugiere que estos compuestos no logran cruzar la barrera hematoencefálica en cantidades significativas, como se presenta en la tabla a continuación y en la Tabla 1 de la descripción de la presente solicitud.

En este sentido, se aclara que generalmente los valores de concentración de inhibición del crecimiento del 50% (GI_{50}) (nM) se utilizan como medida de la concentración de un fármaco que reduce el crecimiento de las células en un 50%. Adicionalmente, los valores GI_{50} más bajos corresponden a tasas de inhibición más altas y, por tanto, a una mayor eficacia contra el crecimiento del cáncer, y como se presenta en la siguiente tabla, se puede observar una comparación entre la eficacia de inhibición de EGFR de los compuestos actualmente reivindicados y los compuestos de referencia, **demostrando que hay una ventaja inesperada que se alcanza por la sustitución 2,3-dihalo en la molécula de anilina.**

Compuesto	Estructura	HK301 GI_{50} (nM) (línea de cancer de pulmón)	GBM39 GI_{50} (nM) (línea de glioblastoma)
Erlotinib (referencia)		642	2788
JGK073		2055	6073
JGK035		4040	10721

JGK037		329,3	1116
Ejemplo 28 de D1		2276	6670
JGK068 (reivindicado)		577	1613
JGK068S (reivindicado)		439.7	1212
JGK082S (reivindicado)		1668	1892
JGK083S (reivindicado)		529	841

De la tabla anterior, se puede observar que el compuesto **JGK073**, por ejemplo, tiene un bromo en la posición 3 y presenta un GI_{50} de 2055 nM (HK301) y 6073 nM (GBM39). El compuesto **JGK035** tiene la misma estructura central que **JGK073**, pero tiene un flúor en la posición 2 y exhibe un GI_{50} de 4040 nM (HK301) y 10721 nM (GBM39). Sin embargo, cuando la anilina se sustituye con un flúor y un bromo como en **JGK037**, los valores de GI_{50}

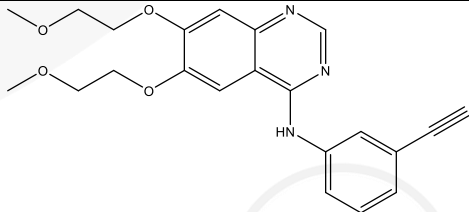
son 6,24 veces superiores (HK301) y 5,44 veces superiores (GBM39) que los del compuesto **JGK073**.

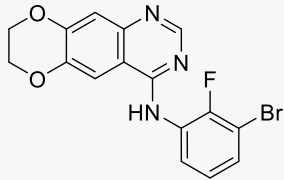
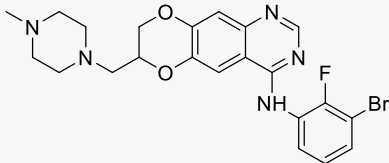
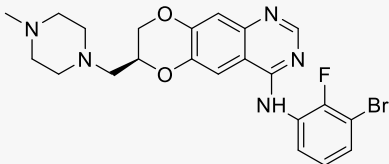
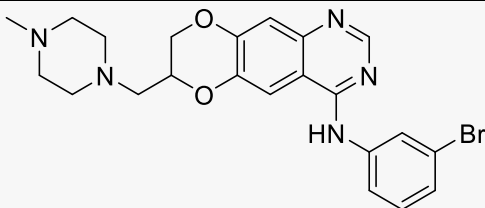
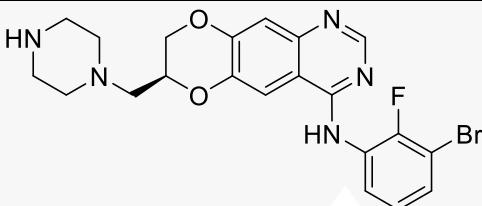
También, se puede observar una tendencia similar con respecto al Ejemplo 28 de **D1**, el cual describe un compuesto que tiene un bromo en la posición 3 y presenta un IG_{50} de 2276 nM (HK301) y 6670 nM (GBM39). Sin embargo, cuando la anilina se sustituye con un flúor y un bromo, como en el compuesto **JGK068**, **los valores de IG_{50} son 3,94 veces superiores (HK301) y 4,13 veces superiores (GBM39)** que en el Ejemplo 28 de **D1**.

De acuerdo con lo anterior, los resultados superiores obtenidos para los compuestos **JGK037** y **JGK068** demuestran que **sí existe una mejora de la actividad inhibidora de EGFR cuando se introduce el patrón de sustitución 2,3-dihalo en la molécula de anilina**. Asimismo, los datos de GI_{50} revelados en la descripción de la presente solicitud presentan **la ventaja inesperada y superior obtenida por los compuestos reivindicados actualmente con respecto a la inhibición del crecimiento celular**.

Aún más, y aunque un aspecto del tratamiento del glioblastoma puede ser la identificación de inhibidores de EGFR, la penetración de la barrera hematoencefálica (penetración en el sistema nervioso central) también es un factor para determinar la eficacia de un tratamiento contra el cáncer para esta indicación. En este sentido, se evaluó una selección de compuestos para determinar los porcentajes de cerebro con respecto a plasma y las proporciones de fármacos sin unir en cerebro con respecto a plasma de los fármacos indicados en ratones no portadores de tumores, tal como presenta en la Tabla 5 de la descripción, reproducida en parte a continuación.

Tabla 5. Penetración cerebral de compuestos ilustrativos de la descripción

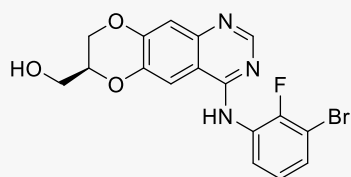
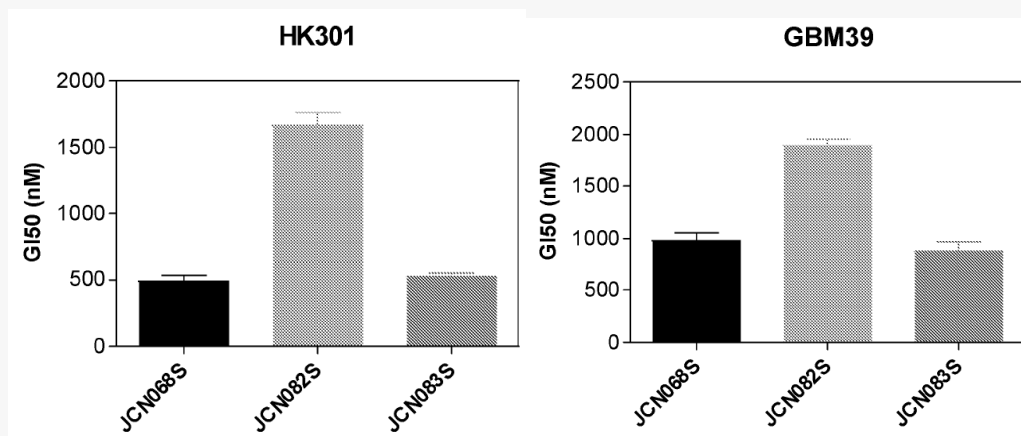
Compuesto	Estructura	Penetración cerebral (% de plasma)	Kpuu (promedio)
Erlotinib		8,50	0,051

JGK037		212,1	1,301
JGK068 (reivindicado)		354,5	1,184
JGK068S (reivindicado)		378,3	1,181
Ejemplo 28 of D1		166,2	n.d.
JGK083S (reivindicado)		231,3	0,798

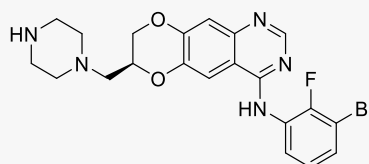
De la tabla anterior, se puede observar que el compuesto de referencia, Erlotinib, presentó una simple penetración cerebral del 8,50%. Por el contrario, los compuestos **JGK068** y **JGK068S**, que contienen un dioxano sustituido y un grupo fenilo sustituido con un flúor y un bromo, presentaron una penetración cerebral del **354,5% y 378,3%**, respectivamente, lo que significa que, **la adición de un 2-flúor resultó en un gran aumento en la penetración cerebral.**

Es más, en el Ejemplo 19 de la presente solicitud, se incubaron compuestos ilustrativos en microsomas de hígado de ser humano, de perro, ratón o rata para identificar los metabolitos de dichos compuestos y los resultados se presentan en la Figura 47, en donde se observa que el compuesto **JGK068S** dio como resultado varios metabolitos (como se observa, la descripción se refiere indistintamente a los compuestos de ejemplo como “JCN” y “JGK”), y

de estos, por ejemplo, el producto *N*-desmetilado, **JGK083S**, y el producto hidroxialquilo, **JGK082S**, se evaluaron por separado para determinar la actividad inhibidora de EGFR tanto en la línea celular HK301 como en la línea celular GBM39 frente al compuesto parental JGK068S y los resultados se presentan en las Figuras 48A-48B reproducidas a continuación:



JGK082S



JGK083S

De los resultados anteriores, se puede observar que ambos compuestos presentaron una actividad inhibidora de EGFR comparable a la del compuesto **JGK068S**. Además, se observa que el compuesto **JGK082S** también sirve como precursor sintético del compuesto JCN068S como se describe, por ejemplo, en el Esquema 1 de la página 143 de la solicitud PCT.

En vista de lo anterior, es claro y evidente que los compuestos reivindicados en la presente solicitud sí presentan un efecto técnico sorprendente como es la inhibición combinada de EGFR y la penetración hematoencefálica que está asociada con los compuestos reivindicados, lo cual no se encuentra sugerido ni enseñado en **D1**.

Por otro lado, y con el fin de “**curar**” las deficiencias de **D1**, el examinador cita el documento **D2** porque supuestamente enseña el átomo de flúor en la posición 2 dentro del anillo de fenilo unido a la quinazolina y, además, está relacionado con los derivados de quinazolina que inhiben la proliferación de células tumorales, y por lo cual, un experto en la materia podría llegar a la materia reivindicada en la presente solicitud de forma obvia.

Sin embargo, y contrario a lo indicado por el examinador, ninguno de los compuestos ejemplificados de **D2** que fueron sintetizados y probados contra células de cáncer de pulmón y colon comprenden una sustitución 2-fluoro o incluso una sustitución 2-halo en la molécula de fenilo, y tampoco presentan una sustitución 2,3-dihalo combinada como se requiere en la presente solicitud. Por lo tanto, un experto en la materia no habría seleccionado una sustitución 2-fluoro basándose en las enseñanzas de **D2**, ya que los compuestos descritos en **D2** corresponden a **estructuras diferentes** a las de los compuestos reclamados actualmente. Por lo cual, es evidente que las enseñanzas de **D2** no *curan* las deficiencias de **D1** para llegar de forma obvia a la invención tal como se reivindica. En consecuencia, la combinación de **D1** y **D2** no enseña ni sugiere una anilina que tenga un patrón de sustitución 2,3-dihalo para obtener compuestos con una actividad inhibidora de EGFR y una alta penetración en la barrera hematoencefálica tal como los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Es más, si se considera que el experto en la materia hubiera estado motivado para obtener los compuestos reivindicados, dicho experto no habría podido predecir los efectos técnicos sorprendentes asociados con los compuestos reivindicados que se mencionan previamente. Por ejemplo, al comparar los compuestos divulgados en **D1** y **D2** con los compuestos actualmente reivindicados, los cuales son sorprendentemente eficaces y capaces de penetrar la barrera hematoencefálica, se encuentra que ni **D1** ni **D2** enseñan ni sugieren que un aumento tan significativo de la actividad inhibidora de EGFR y la penetración cerebral resultaría de un cambio mínimo (por ejemplo, sustituyendo la molécula de anilina con halógenos en las posiciones 2 y 3). Por lo tanto, queda demostrado **un efecto técnico sorprendente asociado con los compuestos reivindicados, los cuales tienen una anilina sustituida con dos halógenos**. Por lo cual, se evidencia una actividad inventiva de la presente solicitud en vista del arte previo citado **D1** y **D2**.

En tercer lugar, considerando lo indicado en el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina que establece que “*Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el*

estado de la técnica más cercano. **El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica**” (subrayado y negrilla fuera de texto), me permito llamar la atención de ese Despacho en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada, por lo tanto, el examinador debe demostrar con argumentos válidos, **por qué** un experto en la técnica habría llegado a la invención reivindicada de **forma obvia** basándose en las enseñanzas de **D1 y D2**.

Así las cosas, es claro que el Examinador basó su análisis solo en la comparación de las diferencias de la presente solicitud con el documento **D1** y la búsqueda de otro documento que “**curara**” dichas diferencias. Además, el hecho de que un experto en la materia pueda modificar las características específicas necesarias, como lo asume el Examinador, para llegar al objeto reivindicado no significa que el experto en la materia lo haría con la expectativa de alguna mejora, ya que en ninguno de los documentos citados se sugieren los mismos elementos y características de los compuestos reivindicados en la presente solicitud, ni mucho menos los efectos que estos tendrían.

Además, **D1 y D2** no establecen una mínima indicación **de qué modificaciones** debería efectuar una persona versada en la materia para poder obtener **los compuestos que tienen una anilina que tenga un patrón de sustitución 2,3-dihalo para obtener compuestos con una actividad inhibidora de EGFR y una alta penetración en la barrera hematoencefálica** aquí reclamados de acuerdo con el nuevo Capítulo Reivindicatorio adjunto a este memorial.

De esta forma, me permito señalar que la sola similitud entre los compuestos reclamados y aquellos del arte previo (*si es que la hay*) es **insuficiente** para determinar o concluir una supuesta falta de nivel inventivo y consideramos entonces que en un juicioso análisis de nivel inventivo **debió haber alguna razón o motivación** que hubiese llevado a un experto en la técnica a **modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención reivindicada de forma obvia**. Hacemos énfasis también en que el examinador no ha proporcionado ninguna evidencia o razón válida por la cual un experto en la técnica se habría sentido **motivado** a realizar las modificaciones necesarias a las formulaciones de la técnica anterior para llegar de forma obvia a la presente invención.

Por lo tanto, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo **una simple invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios**, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada, lo cual no sucede en este caso. Por lo cual, la materia reivindicada en la nueva reivindicación **1** difiere de gran manera con aquella divulgada en el arte previo y, por tanto, es inventiva a la luz de las enseñanzas de **D1 y D2**.

Finalmente, y con respecto a la falta de nivel inventivo de las reivindicaciones **23 a 28**, me permito señalar que dichas reivindicaciones han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio. Por lo cual, se supera dicha objeción.

Por cualquiera de las razones anteriores, es más que evidente que el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. Así, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Adicionalmente, la presente invención es inventiva a la luz de los documentos citados, pues siguiendo las enseñanzas de **D1 y D2**, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia modificada y aquí reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste y que se han discutido anteriormente.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Tasa Oficial de modificación a las reivindicaciones.

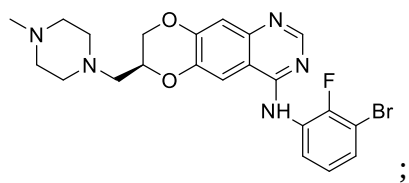
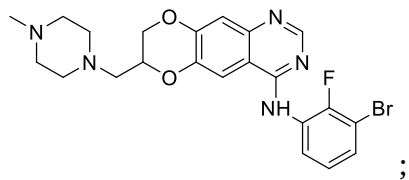
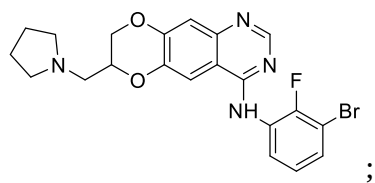
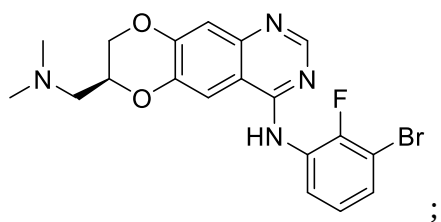
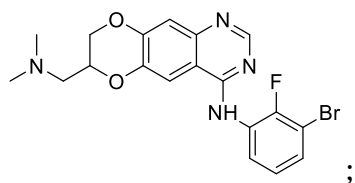
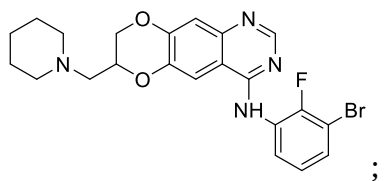
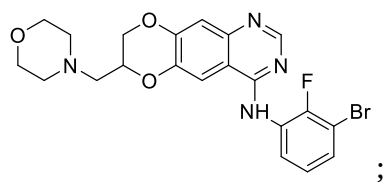
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

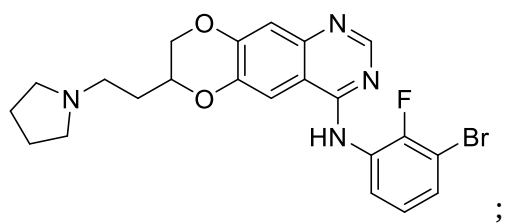
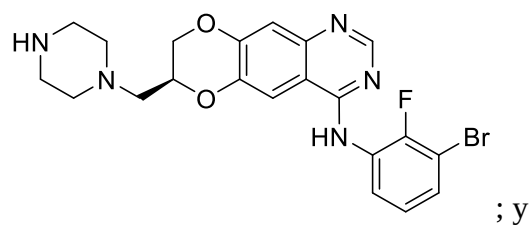
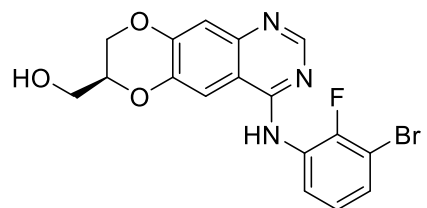
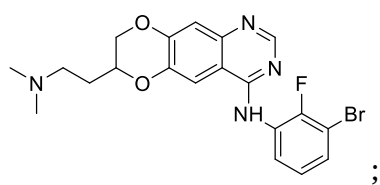
T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41



REIVINDICACIONES

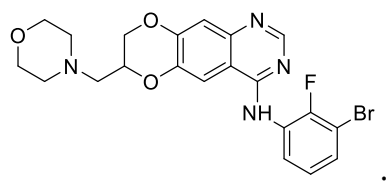
1. Un compuesto seleccionado de:



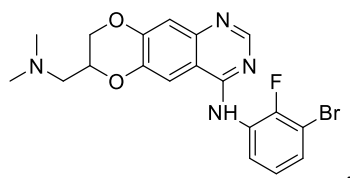


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

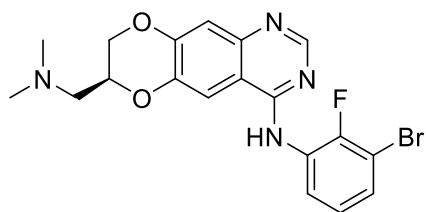
2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



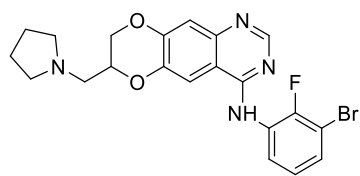
3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



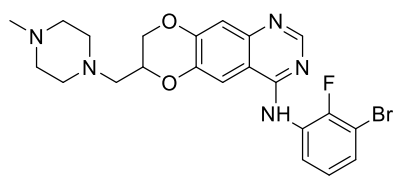
4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



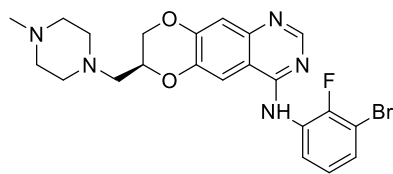
5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



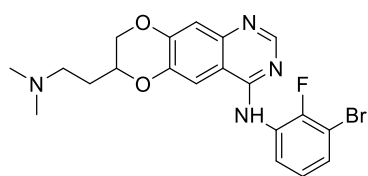
6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



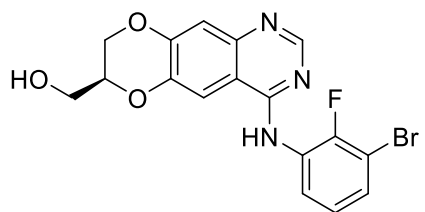
7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



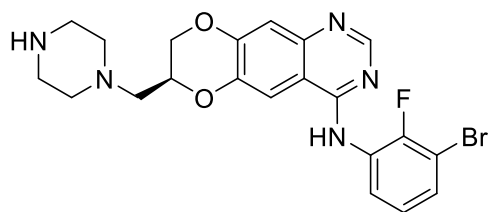
8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



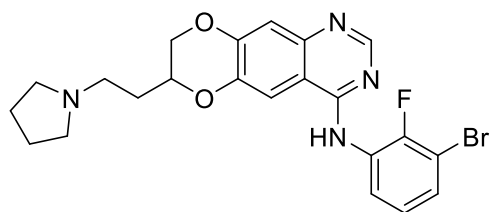
9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



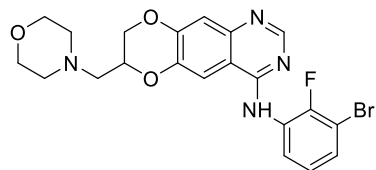
10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



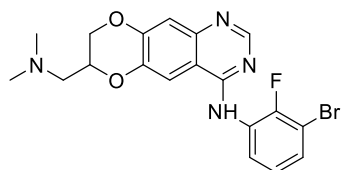
11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto es:



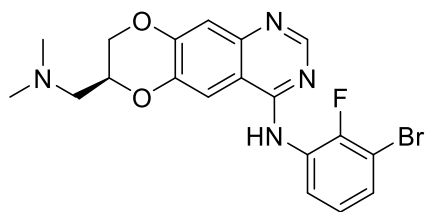
12. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



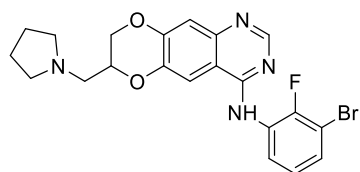
13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



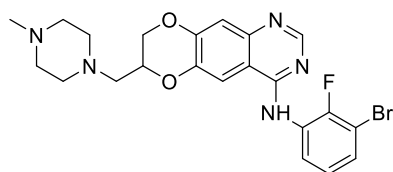
14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



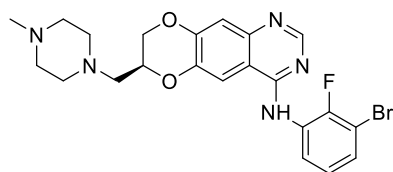
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



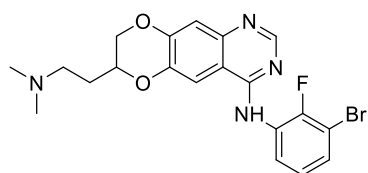
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



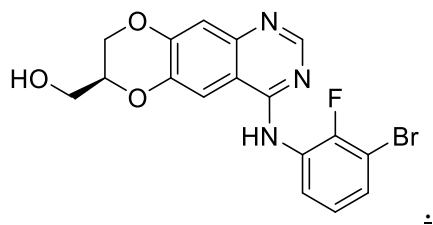
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



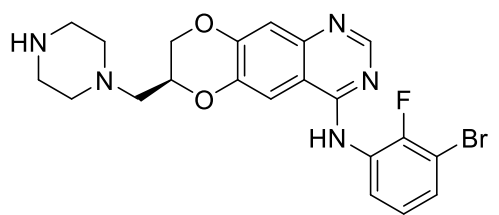
18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



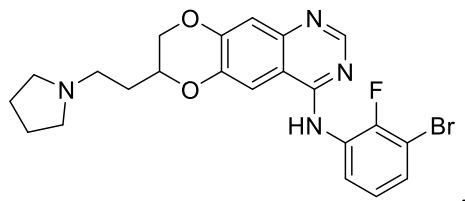
19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.