

LLOREDA · CAMACHO & CO

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE** - Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**PROFÁRMACOS ANTIVIRALES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS**" - Clase **A61K 31/70** - Expediente número **NC2022/0004681**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 22 de agosto de 2025.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **13628** en relación con el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. Nivel inventivo

De acuerdo con el examinador, la solicitud no posee nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** (US2005215512) y **D2** (WO 2017053216).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano dado que divulga compuestos que comprenden derivados de 2-haloadenosina 4-sustituidos, que son útiles frente a la actividad del VIH. En ese sentido el examinador señala que las diferencias entre D1 y la solicitud en estudio son que el compuesto de formula (II) comprendido en la composición presenta los sustituyentes específicos R¹ y R² que

corresponden al grupo $-C(=O)R^3$, donde R^3 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, 3-pentilo, ciclopentilo, fenilo y fenilmetilo, además otra diferencia es que estos también comprenden una forma cristalina.

Sin embargo, el examinador menciona que dichas diferencias no representan ningún efecto técnico inesperado y superior a la invención; por lo tanto, considera que el problema técnico es brindar compuestos alternativos a partir de las enseñanzas de D1.

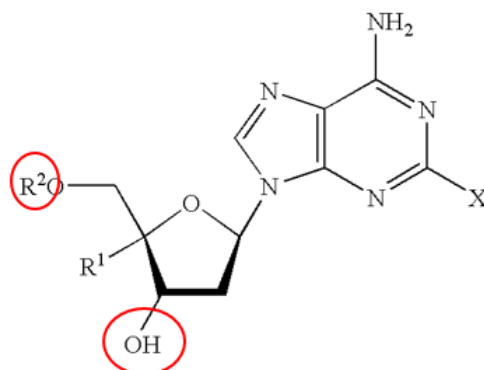
En conexión con lo anterior, el documento D2 enseña la obtención de compuestos cristalinos divulgados, como también se refiere a compuestos inhibidores de transcriptasa inversa nucleósido útiles frente a la infección por HIV, en los cuales el anillo de tetrahidrofuranilo está sustituido por los grupos OR^2 y CH_2OR^1 , donde R^1 es $C(O)R^3$, R^2 es $C(O)R^4$, y de acuerdo a la definición de R^3 y R^4 (C_1-C_6 alquilo, (C_1-C_3 alquilenilo)- (C_3-C_7 cicloalquilo) y (C_1-C_3 alquilenilo)-arilo, donde m es 0 o 1, estos pueden corresponder a grupos alquilo, cicloalquilo, aril o arilalquilo.

Por lo tanto, el examinador considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las sustituciones específicas de OR^1 y OR^2 , y las formas cristalinas enseñadas en D2 en los compuestos derivados de 2-haloadenosina 4-sustituidos de D1 para de esta manera obtener la invención divulgada por esta solicitud, por lo cual es obvia.

Respecto a lo anterior, me permito manifestar mi desacuerdo con el examinador sobre la inventiva de esta solicitud a partir de los argumentos expuestos a continuación.

En primer lugar, me gustaría señalar que D1 se refiere a compuestos que tienen la siguiente fórmula:

[I]



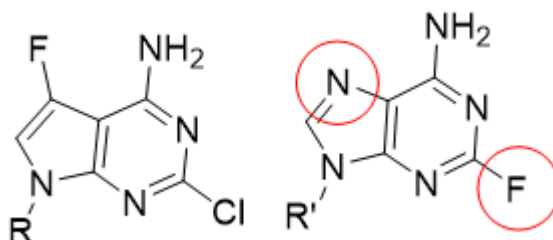
Formula [I] de D1

Como fue reconocido por el examinador en la acción oficial, los compuestos de formula [I] de D1, no se traslapan con los compuestos reivindicados por la solicitud en trámite, por lo menos como señalan los círculos en rojo que son sustituyentes diferentes, dado que X representa un halógeno, R^1 representa un grupo ciano o etinilo, y R^2 representa un hidrógeno, un residuo fosfato, o un residuo derivado de fosfato.

Considerando lo anterior, una persona versada en la materia no estaría motivada a modificar el grupo R^2 de D1 por un grupo ester, ni a modificar el grupo -OH por un grupo ester, y mucho menos a modificar ambas posiciones por un grupo ester, como se evidencia en los compuestos de (II) reclamados por esta solicitud.

Respecto a D2, el examinador, en la acción oficial, se refiere principalmente a sustituciones en el anillo de tetrahidrofurano, pero no señala ningún derivado puntual de EFdA (4'-etinil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina) divulgado en D1, por lo cual la persona versada en la materia no podría realizar las modificaciones puntuales para llegar a los compuestos reivindicados en esta solicitud.

Para demostrar el argumento anterior, los compuestos de formula I de D2 tienen las siguientes diferencias estructurales frente a EFdA, como se observa a continuación:



Formula (I) de D2

EFdA

La enseñanza de profármacos en D2 es únicamente dentro del contexto de los compuestos de fórmula (I), como tal, no hay una divulgación explícita de hacer profármacos de EFdA.

Incluso asumiendo, para efectos de la argumentación, que la persona versada en la materia estuviera interesada en las enseñanzas de D2 sobre profármacos, las enseñanzas de dicho documento no lo habrían motivado para modificar los EFdA para llegar a los compuestos reivindicados por esta solicitud y que estos brindaran una liberación controlada o sostenida de EFdA. D2 no tiene ningún tipo de datos demostrando el impacto de los profármacos en las propiedades de los compuestos parentales, ni para compuestos de fórmula I y mucho menos para EFdA.

Respecto el presente caso, la persona versada en la materia busca identificar una forma de EFdA que tenga un perfil de liberación controlada/prolongada (es decir, una vida media y un $t_{\max}$ más largos y un $C_{\max}$ más bajo). De hecho, los compuestos reivindicados actualmente tienen, en general, un AUC inferior al del EFdA, contrariamente a lo que se afirma en D2, según el cual **los profármacos tienen por objeto aumentar la biodisponibilidad**. Por lo tanto, incluso si el experto se hubiera limitado a tomar al pie de la letra la simple afirmación de D2 y la hubiera

aplicado a un compuesto diferente, el EFdA, es evidente que ello no habría podido motivarle a seguir la vía de la modificación química del profármaco con una expectativa razonable de éxito.

En relación con el compuesto de partida EFdA, los compuestos de la presente invención reducen la solubilidad acuosa del EFdA (0,877 mg/ml) al menos 30 veces (tabla 1 de la descripción). Los compuestos de la presente invención también tienen una vida media y un t_{max} sustancialmente mayores, al tiempo que reducen sustancialmente el C_{max} , en comparación con el EFdA (tablas 2 y 4 de la descripción). Estas propiedades significan que los compuestos son eficaces para proporcionar una duración prolongada de la supresión viral. No hay ninguna enseñanza en D2 que hubiera motivado al experto en la materia a adoptar un enfoque de profármaco con la expectativa de proporcionar compuestos con estas propiedades.

Continuando lo anterior, aunque algunas de estas propiedades se mencionan en D2, la enseñanza no es clara, no está respaldada por ninguna prueba experimental y dista mucho de proporcionar al experto en la materia la motivación necesaria para realizar las modificaciones químicas necesarias en EFdA con el fin de obtener los compuestos reivindicados con una expectativa razonable de éxito. En concreto, en las líneas 10 y 11 de la página 10 de D2 se afirma que “los profármacos de la fórmula I pueden presentar una mayor solubilidad, absorción y/o lipofilia”. Esto sugiere esencialmente que el efecto de fabricar profármacos de compuestos de la fórmula I es que su solubilidad podría aumentar o disminuir: por un lado, se dice que la persona versada en la materia que los profármacos pueden aumentar la solubilidad, pero por otro, que pueden aumentar la lipofilia. Por lo cual, sin llevar a cabo un proyecto de investigación con un resultado incierto, el experto no habría podido predecir, basándose en esta enseñanza, si los profármacos dieran lugar a una disminución de la solubilidad.

Además, incluso si la persona versada en la materia hubiera considerado hacer profármacos de EFdA y se hubiera concentrado en la página 11 de D2 especialmente, donde divulga 5 clases amplias de ésteres que podrían ser usados como profármacos. Esto no solo abarca una gran cantidad de posibles derivados de ésteres, sino que también requiere que la persona versada en la materia seleccione ésteres de la lista de éteres, ésteres y amidas que se presenta en la página 10, líneas 10-15 de D2, cuando las posiciones 5' y/o 3' hidroxilo se derivan para formar profármacos.

Finalmente, y como se mencionó previamente, en D2 no se sugiere que ningún profármaco de EFdA presente las propiedades de los compuestos reivindicados actualmente, y mucho menos que la modificación de los grupos hidroxilo colgantes de EFdA para formar los profármacos específicos de éster de ácido carboxílico entre dentro del ámbito de la fórmula (II) reivindicada en la presente reivindicación 1.

En conclusión, la invención de esta solicitud es inventiva a la luz de las enseñas de los documentos D1 y D2. Cumpliendo de este modo con el Artículo de la Decisión 486.

4. Concesiones en otras jurisdicciones

Adicionalmente, y sin intención de desconocer el principio de la territorialidad y la autonomía de la que goza el Superintendencia de Industria y Comercio a como oficina de patentes colombiana, me permito señalar que la materia reivindicada en la presente solicitud ha sido considerada patentable por las siguientes oficinas:

Oficina de patentes	Numero de patente
China	ZL202080077922.6
Eurasia	202290814
Israel	290919
India	564463

Siendo así, amablemente solicito a esa Oficina tomar en cuenta el estudio adelantado por las oficinas anteriores, así como su decisión respecto a la patentabilidad.

5. Presentación De Una Solicitud Divisional

Es deseo del solicitante presentar una solicitud divisional que presenta con un capítulo reivindicatorio que comprende **36 reivindicaciones** dirigidas a diésteres de 4'-etnil-2-fluoro-2'-desoxiadenosina y suspensiones parenterales acuosas de los mismos proporcionan una supresión viral in vivo extendida del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Del mismo modo, es pertinente mencionar que la información y documentación detalladas para la presentación de la solicitud divisional se describen debidamente en el memorial correspondiente, radicado el día de hoy.

6. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionespatentes@lloredacamacho.com