

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:48031

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-121513

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 72986 del 29 de noviembre de 2013, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “CARBA-NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS DE TRIAZINA FUSIONADA CON PIRROL, IMIDAZOL O TRIAZOL 1’-SUSTITUIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE HEPATITIS C”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 13 de enero de 2014 con el No. 10-121513-00008-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad GILEAD SCIENCES, INC., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente manifiesta que modifica la solicitud “...presentando un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente presentado...”

Respecto del efecto técnico de la invención señala que “...la actividad biológica de los compuestos reclamados, fue demostrada a través de una serie de ensayos, a través de los cuales se pudo evidenciar que los compuestos de fórmula I, son altamente potentes en la inhibición de los replicones del VHC, presentando unos valores de EC50 muy bajos, de menos de 1 μ M (...) se pudo establecer que los compuestos de la invención son eficaces en la inhibición de la NS5b polimerasa, ya que los valores de IC50 presentados estuvieron preferiblemente por debajo de 10 μ M.(...) a través del ensayo de actividad antiviral en un modelo en ratón de infección por el virus del dengue, se evidenció una reducción en viremia de 20 a 30 veces, con una administración de entre 5 y 50 mg/kg de los compuestos de la invención dos veces al día...”

En cuanto al documento D1 indica que “...los valores para EC50 fueron menores a 1000 μ M, y algunos compuestos mostraron valores de alrededor de 250 μ M (...) en los compuestos preferidos de D1 siempre el anillo de 5 miembros es un triazol. Adicionalmente, en la estructura definida en la fórmula I de la presente invención, el anillo de cinco miembros siempre irá unido al anillo de seis miembros a través de uno de sus Nitrógenos (...) a diferencia de los compuestos de D1 en los que se une a través de átomos de carbono, además, al menos uno de los radicales R3 o R4 siempre va a estar presente (...), mientras en los compuestos de D1 esa posición no está sustituida; lo mismo ocurre con los radicales R1 y R2 (...) la posición R6 (...) en los compuestos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:48031

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-121513

de la invención siempre está sustituida mientras que en los de D1 dicha sustitución no se contempla (...) dicha anterioridad no revela ni sugiere las estructuras específicas que son el objeto de la presente invención, tal y como se relacionan en el capítulo reivindicatorio modificado (...) contrario a lo sugerido por el señor Examinador, el efecto que se consigue como resultado de las anteriores diferencias estructurales, no es lograr simplemente compuestos alternativos para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis C, sino lograr compuestos con una actividad sorprendentemente superior...

En lo que tiene que ver con el documento D2 manifiesta que “...se refiere a un campo técnico diferente al de la presente invención ya que abarca un amplio grupo de nucleobases que tienen actividad herbicida mediante la inhibición directa o indirecta de las AMPDA o ADA (...) respecto de las enseñanzas contenidas en las páginas 59 y 60 del documento D2 (...) cuando los autores del documento D2 se refieren al tratamiento de infecciones, se enfocan en infecciones causadas por protozoos o gusanos, y en ningún momento refieren enfermedades causadas por virus (...) el documento D2 fue considerado en el Reporte Internacional de búsqueda como un documento tipo A (...) dentro del Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad se destaca en el análisis de Nivel Inventivo que dicho documento D2 (Dentro del IPER se considera como D3) se considera irrelevante para el análisis de Nivel Inventivo ya que no se relaciona con el mismo campo técnico de la invención...”

En cuanto a la combinación de los documentos D1 y D2 la recurrente señala que “...los compuestos objeto de la presente invención, presentan evidentemente un efecto técnico superior, frente a los compuestos divulgados en el documento D1 (...) Cabe resaltar que los compuestos 6, 12 y 13 deben tomarse como compuestos representativos de la serie de compuestos que resultan de la fórmula I (...) el documento D2, no brinda enseñanzas que permitan subsanar todas las diferencias establecidas entre los compuestos de D1 y los compuestos de la invención (...) en su análisis de Nivel Inventivo de la solicitud en estudio ese Despacho incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como ‘hindsight’, o análisis ‘Ex post facto’, toda vez que conociendo de antemano la invención selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos citados, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de forma que permitan obtener los compuestos reclamados por la presente solicitud...”

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En cuanto al nuevo capítulo reivindicatorio presentado, se acepta toda vez que no implica ampliación de materia, se encuentra soportado en la descripción y cuenta con el pago de la tasa correspondiente.

Respecto al efecto técnico de la invención, si bien a partir del hallazgo en EC50 se puede concluir que el compuesto 6 presenta un resultado superior en cuanto efectividad porque presenta un valor menor a 1µM, este hallazgo no se puede extrapolar de forma

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:48031

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-121513

indistinta tanto para los nucleósidos como para los nucleótidos reivindicados como se observa en la reivindicación 10. Por lo anterior, este Despacho concluye que la materia reclamada carece de un resultado inesperado demostrable para toda la serie de compuestos definida en las reivindicaciones 1 a 14. En cuanto a los resultados de inhibición de la NS5b polimerasa, es pertinente recordar que en el capítulo descriptivo se encuentra que los valores de IC50 estuvieron preferiblemente por debajo de 1000µM, más preferiblemente por debajo de 100µM y más preferiblemente por debajo de 10µM, valores que coinciden con los obtenidos en el documento D1 que corresponden a 200µM para los compuestos 9.4 y 2.4, de tal manera que no puede considerarse inesperado el resultado de los compuestos de la invención. En el mismo sentido, se aclara que el hecho de que el compuesto 17 de la invención haya obtenido un IC50 por debajo de 1µM no se puede extrapolar de forma indistinta tanto para los nucleósidos como para los nucleótidos reivindicados como se observa en la reivindicación 10. Por lo anterior, este Despacho concluye que la materia reclamada carece de un resultado inesperado demostrable para toda la serie de compuestos definida en las reivindicaciones 1 a 14. Finalmente, en lo relativo al ensayo de actividad antiviral en un modelo en ratón de infección por el virus del dengue, si bien se evidenció una reducción en viremia de 20 a 30 veces, con una administración de entre 5 y 50 mg/kg de los compuestos de la invención dos veces al día, es preciso señalar que no hay comparación alguna con los compuestos del arte previo por lo que no se puede afirmar que dichos resultados sean inesperados respecto a los compuestos divulgados en la anterioridad D1.

En lo que tiene que ver con el documento D1, se reitera que si bien sus valores para EC50 fueron menores a 1000µM, y algunos compuestos mostraron valores de alrededor de 250µM, el EC50 coincide con los compuestos de la invención. El compuesto 9.5 de la anterioridad D1 presenta un valor de EC50 inferior a 50µM, lo cual se encuentra dentro del rango de EC50 obtenido para 4 de los 7 de los compuestos probados de la invención (compuestos 2, 3, 4 y 5), el cual es entre 10 y 100µM.

En cuanto a las diferencias entre los compuestos del documento D1 y la invención es cierto que el anillo de 5 miembros, triazol, siempre está unido al anillo de seis miembros a través de uno de sus nitrógenos, diferencia que es suplida con las enseñanzas del documento D2, tal como se encuentra en la decisión recurrida. Ahora bien, no es cierto que en los compuestos del documento D1 ninguno de los radicales R³ o R⁴ esté presente. De acuerdo a lo reivindicado en el nuevo capítulo reivindicatorio, que coincide con lo estudiado en la decisión recurrida, R³ es H y R⁴ es OR^a, donde R^a es seleccionado de H, alquiloC₁₋₈, aril-alquiloC₁₋₈ o C(O)R¹¹; por su parte, el documento D1 enseña compuestos de fórmula I, II, III y IV donde, por ejemplo, los compuestos de fórmula II están sustituidos por R⁴ y OR^a, los sustituyentes R³ y R⁴ de la invención respectivamente, donde R⁴ es H y R^a es seleccionado de H y alquilo, entre otros, coincidiendo con lo reclamado en la invención. Asimismo, no es cierto que en los compuestos del documento D1 ninguno de los radicales R¹ y R² esté presente. De acuerdo a lo reivindicado en el nuevo capítulo reivindicatorio, que coincide con lo estudiado en la decisión recurrida, R¹ es H, CH₂OH o alquilo C₁₋₈ y R² es OR^a; por su parte, el documento D1 enseña que sus compuestos están sustituidos por R⁷ y OR^a, correspondientes a los sustituyentes R¹ y R² de la invención respectivamente, donde R⁷

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:48031

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-121513

es H, CH₂R⁹, donde R⁹ es H o alquilo, y R^a es como se definió anteriormente, coincidiendo con lo reivindicado en la invención. De igual manera, tampoco es cierto que la posición R⁶ de los compuestos de la invención no esté contemplada en los compuestos del documento D1. Los compuestos de fórmula IV del documento D1 están sustituidos por R⁸, correspondiente al grupo R⁶ de la invención. De acuerdo a lo reivindicado en el nuevo capítulo reivindicatorio, que coincide con lo estudiado en la decisión recurrida, R⁶ es OR^a, N₃, CN, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, alquilo C₂₋₈; por su parte, el documento D1 enseña que R⁸ es H, CH₂R⁹, alquilo, alquilo sustituido, CN, N₃, alquilo, entre otros, coincidiendo con lo reclamado en la invención. Finalmente, contrario a lo afirmado por la recurrente, el efecto que se consigue como resultado de las anteriores diferencias estructurales consiste en la obtención de compuestos alternativos para el tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis C, toda vez que como se explicó anteriormente no se puede afirmar una actividad "sorprendentemente superior" de los compuestos de la invención respecto de los divulgados en el documento D1.

Por otra parte, frente al documento D2, pertenece al mismo campo técnico de la invención toda vez que divulga compuestos de fórmula (I) que presentan actividad como inhibidores de la enzima adenosina monofosfato deaminasa (AMPDA) y adenosina deaminasa (ADA) de aplicación como agentes herbicidas y farmacológicos (Resumen). Asimismo, reporta actividad farmacológica para el tratamiento de infecciones (Pág. 59 segundo párrafo y Pág. 60 segundo párrafo). Si bien dicho documento cita como ejemplo de las infecciones las causadas por protozoos o gusanos, no es restrictivo a estas infecciones, sino que la actividad farmacológica reportada es para el tratamiento de infecciones en general. Aunado a lo anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia tenía conocimiento de que los análogos de nucleósido de [1,2,4]triazolo[3,4-f][1,2,4]triazinas tienen actividad como inhibidores de la enzima monofosfato deaminasa, reportada por Dudfield y colaboradores¹ desde 1999, además de los mecanismos de control viral, específicamente mediante la inhibición de las enzimas AMPDA y ADA, la cual normalmente se encuentra involucrada en la catálisis de la desaminación del AMP a IMP y amoníaco y es una enzima integral del ciclo del nucleótido de purina (PNC) que además participa en la desaminación catalítica de aminoácidos y repara el ARN y dado que el virus de la hepatitis C es un retrovirus requiere necesariamente de la actividad normal de la deaminasa, la que al estar inhibida por efecto de los análogos de nucleósido frena la transcripción inversa (para lograr la replicación del virus) de los retrovirus tipo *flaviridae* como el virus de la hepatitis C². Esto es, la persona del oficio versada en la materia conocía que existe actividad antiviral asociada a los análogos de nucleósido porque causan la hipermutación de Guanosina a Adenina como consecuencia de la inhibición de AMPDA y ADA, enzimas reparadoras del RNA. Además, es conocido en el estado de la técnica que bloquear la actividad de las deaminasas AMPDA y ADA incrementa la concentración de los metabolitos activos de

¹Dudfield, Philip J.; Le, Van-Duc; Lindell Stephen D. and Rees Charles W. Synthesis of C-ribosyl 1,2,4-triazolo[3,4-f][1,2,4]triazines as inhibitors of adenosine and AMP deaminases. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, Pages. 2937-2942.

²Bass, Brenda L. "RNA Editing by adenosine deaminases that Act on RNA". Annu Rev Biochem. 2002; 71:817 - 846.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:48031

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-121513

inhibidores de la replicación del virus de la hepatitis (HCV) como ribavirina³ ya que evita su biotransformación a metabolitos inactivos como ICN3297.

Es importante aclarar que, frente al reporte internacional de búsqueda y el reporte preliminar internacional de patentabilidad mencionados por la recurrente, imperan, en materia de patentes, los principios de territorialidad, autonomía e independencia, siendo cada país autónomo e independiente al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, en virtud de sus propios análisis, exámenes de patentabilidad, el caso particular y normatividad aplicable.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada a introducir un átomo de N compartido entre los dos anillos fusionados de seis y cinco miembros con 2 y 3 heteroátomos conociendo que los compuestos con actividad farmacológica de tipo inhibidor sobre AMPDA y ADA como lo divulga el documento D2 son útiles como antivirales y ofrecen alternativas terapéuticas de tipo nucleosídico intercambiando la posición de los heteroátomos en los anillos y enlazándola a estructuras de furano sustituido por fosfato como se divulga en el documento D1, con el fin de obtener compuestos para el tratamiento de infecciones virales, específicamente frente al retrovirus de la hepatitis C (HCV), por lo que la materia reivindicada se considera obvia y sin nivel inventivo.

Es así como la combinación de las enseñanzas de los documentos que se encuentra en la decisión recurrida es válida para desvirtuar el nivel inventivo de la invención representada por el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, toda vez que expone las mismas características técnicas esenciales del capítulo reivindicatorio estudiado en la decisión recurrida. Ahora bien, en cuanto a la nueva reivindicación 12, en la que el sustituyente R⁶ se limita únicamente a CN, se reitera que dicha característica está anticipada por el documento D1 que enseña que R⁸, correspondiente a R⁶ de la invención, es H, CH₂R⁹, alquilo, alquilo sustituido, CN, N₃, alquino, entre otros, coincidiendo con lo reclamado en la invención, por lo que esta característica no le confiere nivel inventivo a la invención.

Finalmente, no es cierto que el análisis realizado por esta Oficina pueda denominarse *Ex post facto* toda vez que todos los documentos fueron publicados con posterioridad a la fecha de prioridad de la invención.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

3Wu, Jim Zhen; Walker Heli; Lau Johnson Y. N. and Hong Zhi. Activation and Deactivation of a Broad-Spectrum Antiviral Drug by a Single Enzyme: Adenosine Deaminase Catalyzes Two Consecutive Deamination Reactions. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. Jan. 2003, P. 426-431.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:48031

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-121513

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 72986 del 29 de noviembre de 2013, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad GILEAD SCIENCES, INC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 05 Ago 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: Rubiela Pacanchique Vargas
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia
Aprobó: José Luis Londoño Fernández