

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-159887- -00013-0000

Fecha: 2013-06-28 16:25:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 5

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención para
"SALES DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE VIH".-Clase C07H
19/20.-Expediente número 10-159.887.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GILEAD SCIENCES, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Estados Unidos de América, domiciliada en Foster City, Estado de Delaware, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **Recurso de Reposición** contra la Resolución número 27417 dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 10 de Mayo de 2013 y notificada por Edicto fijado el 21 de Mayo de 2013, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución número **27417** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representan para el arte en cuestión las sales de compuestos inhibidores de VIH que son reveladas en la solicitud denegada.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico emitido por ese Despacho el 26 de Diciembre de 2012, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la solicitud, argumentando básicamente que:

"En D1 ya se menciona la formación de sales del compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxymethyl-L-alaninate de etilo con ácidos orgánicos, tales como el ácido succínico y ácido malónico y a su vez es bien conocido en el estado del arte (D2), la utilización de sales como la citrato, succinato y malonato, entendidas en el ámbito farmacéutico como una elección de primera línea, porque son sales cristalizan fácilmente con alto grado de cristalinidad, con alto punto de fusión, buena purificación y propiedades adecuadas de estabilidad química, lo que se considera una actividad de rutina en el estado de la técnica con el fin de mejorar la propiedades de compuestos farmacológicamente activos en su forma base";

Así como también que:

"...la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico de mejorar la estabilidad del compuesto N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl]oxy)methyl]phenoxymethyl-L-alaninate de etilo en su forma base, combinaría las enseñanzas de los documentos D1 y D2 con el fin de desarrollar formas alternativas de dicho compuesto (sales citrato, succinato y malonato), y llegar así al objeto de las reivindicaciones 1, 7 y 12 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia y por lo tanto, sin altura inventiva".

Por consiguiente, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que el efecto técnico logrado con tales novedosas sales de ninguna manera habría podido ser sugerido por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

1. Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del arte previo

Me permito manifestar ante ese Despacho que las sales de compuestos inhibidores de VIH reveladas en la solicitud de patente denegada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos **WO 2006/015261 (D1)**, **Handbook of Pharmaceutical Salts. Chapter 5: Control of the crystallization process (D2)** y el libro **'Farmacia Práctica Remington, Vol. 2. 19ª edición, Ed. Médica Panamericana, Páginas 371-375 y 2226-2241 (D3)**. En este sentido, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por dichas anterioridades.

1.1 **Consideraciones técnicas frente a la combinación de los documentos D1 y D2**

Inicialmente y con el ánimo de demostrar que a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 la persona medianamente versada en la materia no habría podido llegar de manera evidente a la materia revelada en la presente invención, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos:

a) La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger las sales citrato, succinato y malonato de los compuestos de fórmulas I, II y III, respectivamente, así como las formas cristalinas de tales sales, esto último de conformidad con las características técnicas definidas en las reivindicaciones dependientes 2, 8 y 13.

b) Por su parte, el documento D1 enseña una gran cantidad de compuestos químicos caracterizados porque actúan como agentes antivirales, mientras que el documento D2 corresponde a un Handbook de sales farmacéuticas que enseña que la formación de sales para mejorar las propiedades de los compuestos farmacológicamente activos en general son de amplio conocimiento en el estado del arte.

c) De lo anterior es claro que en dichos documentos D1 y D2 no se enseña y tampoco se sugiere específicamente la selección de ácido cítrico, ácido succínico y ácido malónico para formar sales del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, y por lo tanto la persona medianamente versada en la materia no encontraría en las enseñanzas del arte previo una expectativa razonable de que tales sales actúen como compuestos activos efectivos en el tratamiento de pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (tal y como se menciona en detalle en la descripción de la invención), máxime al tener en cuenta que, tal y como se divulga en el ejemplo 2 de la descripción, durante la fase de desarrollo de los compuestos reivindicados, los inventores probaron al menos 21 ácidos con el objetivo de determinar si alguno de ellos formaba sales cristalinas adecuadas desde el punto de vista farmacéutico del compuesto precursor. Sin embargo, dentro del grupo de 21 ácidos probados no se encontraba el ácido cítrico debido a su estructura potencialmente nucleofílica y a que el compuesto precursor se caracteriza porque se descompone en solventes próticos y bajo condiciones ácidas o básicas.

En efecto, en la página 28 (líneas 3 a 7) de la descripción, se afirma específicamente lo siguiente:

"El N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es un profármaco amidato que sufre descomposición en solventes próticos bajo condiciones ácidas o básicas. Por esta razón, no se incluyeron los ácidos con fragmentos potencialmente nucleofílicos en la ronda inicial de análisis."

Pese a lo anterior, en la segunda ronda de pruebas realizadas por los inventores, se encontró que el compuesto químico precursor formó una sal cristalina estable con ácido cítrico, hecho que resulta inesperado a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior debido a que el ácido cítrico incluye dentro de su estructura un grupo hidroxilo que actúa como nucleófilo frente al compuesto precursor empleado, ocasionando una reacción con éste en la cual se forma un enlace covalente entre dicho compuesto precursor y el ácido cítrico (lo anterior aparece plenamente descrito en la página 28, líneas 10 a 19, de la descripción presentada ante ese Despacho).

En consecuencia, me permito manifestar que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en los documentos D1 y D2 enseñanza técnica alguna que le hubiera podido permitir suponer de manera evidente que el compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo es capaz de formar sales estables con ácido cítrico, toda vez que el conocimiento estándar de dicha persona medianamente versada en la materia le habría sugerido la imposibilidad de obtener dicha sal estable, tal y como se explicó previamente.

Adicionalmente, es claro que dicha persona medianamente versada en la materia tampoco encuentra en el arte previo enseñanza técnica alguna que le sugiera de manera evidente que el compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo también es capaz de formar sales estables y farmacéuticamente activas con los ácidos succínico y malónico, mucho menos de que es capaz de formar sales cristalinas caracterizadas por las banda de absorción espectral de esparramiento d específicas que son reveladas en la presente invención.

1.2 Consideraciones técnicas frente a las enseñanzas del documento D3 y su eventual combinación con las enseñanzas de los documentos D1 y D2

De otro lado, con relación al documento D3 me permito señalar que dicha referencia no subsana las deficiencias de los documentos D1 y D2, y por lo tanto no realiza ningún aporte para que a partir de sus enseñanzas en combinación con las de

D1 y D2 se pudiera obtener de manera obvia la materia objeto de la presente solicitud.

En este sentido, con respecto a D3 ese Despacho sostiene que dicha anterioridad *"divulga que es una práctica habitual en estudios de preformulación la identificación de los diversos polimorfos de una sustancia, dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad"*, así como también que diferentes sales y formas cristalinas para el mismo compuesto *"difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras"*.

A éste respecto me permito manifestar que el documento D3 tan sólo proporciona una guía general con respecto al polimorfismo y a los métodos para caracterizar las formas polimórficas, pero de ninguna manera permite que la persona medianamente versada en la materia prediga las eventuales formas polimórficas de un sólido en particular, así como sus características fisico-químicas y propiedades.

De manera particular me permito señalar que el documento D3 ni siquiera menciona o sugiere el compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, así como tampoco enseña o sugiere los pasos específicos que se deben tomar partiendo de las enseñanzas de D1 para llegar a los polimorfos objeto de la presente solicitud, de forma tal que pueda llegarse a una forma cristalina de las sales citrato, succinato y malonato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que en la página 2223 del documento D3 bajo el título '*Formación de sales*' claramente se afirma que:

"Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal."

Ahora bien, para el caso que nos ocupa es claro que en la solicitud de patente en cuestión se revelan formas cristalinas de las sales citrato, succinato y malonato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo, las cuales de ninguna

manera habrían podido ser predichas a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

2. Respuesta a los argumentos presentados en la Resolución impugnada

De conformidad con los anteriores argumentos, me permito señalar ante ese Despacho que las afirmaciones presentadas en la Resolución impugnada carecen de toda relevancia para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, tal como me permito señalar a continuación:

➤ En la Resolución número 27417 de la SIC se asevera que: *"...no es posible concluir que la formación de las sales del ácido cítrico, succinato y malonato del compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo en forma cristalina, tal como se reclama en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la base del compuesto y su capacidad de formar sales en forma cristalina (solvatos) ya era conocida y sugerida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, como quiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas inesperadas reales de las sales citrato, succinato y malonato en forma cristalina, con relación a la base previamente divulgada en D1, por ejemplo un efecto realmente inesperado asociado a una mayor estabilidad"*

En respuesta a lo anterior me permito señalar una vez más ante ese Despacho que con base en las enseñanzas del estado de la técnica anterior y a partir de los conocimientos técnicos de la persona medianamente versada en la materia, es claro que el compuesto N-[(S)({[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se descompone en solventes próticos y bajo condiciones ácidas o básicas, razón por la cual de ninguna manera resultaba evidente suponer que podrían obtenerse sales estables de dicho compuesto con ácido cítrico.

Adicionalmente me permito señalar que los documentos D1, D2 y D3 en efecto sugieren la posibilidad de obtener la sal citrato de cualquier compuesto químico conocido, pero lo que no se puede desconocer al momento de evaluar el mérito inventivo de invenciones como la que nos ocupa, es que tales enseñanzas de carácter general que se encuentran en el estado de la técnica anterior desconocen completamente aspectos específicos de cada caso en particular, así, por ejemplo, desconocen que el compuesto N-[(S){[(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-il]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo se descompone en solventes próticos y bajo condiciones ácidas o básicas.

Lo anterior demuestra que la materia revelada en la presente invención no era evidente a partir de las enseñanzas del estado del arte previo, por lo cual es claro que dicha invención cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

Visto lo anterior, de la manera más atenta solicito al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

➤ En la Resolución número 27417 de la SIC también se asevera que: *"Respecto a lo argumentado sobre D3, se aclara que por ser un libro de los más consultados por los químicos farmacéuticos, es un fiel reflejo de los conocimientos de un técnico medio en este campo, por tal razón, el objetivo de citar dicho documento es precisamente demostrar que una persona normalmente versada en la materia conoce perfectamente que es posible obtener polimorfos de compuestos conocidos, porque este es un fenómeno común del estado sólido de las moléculas y se produce por la modificación del solvente o de otros factores), en el proceso de cristalización/recristalización"*

En respuesta a lo anterior simplemente me permito reiterar ante ese Despacho que en el mismo documento D3 se afirma explícitamente que: *"Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal."* (página 2223, bajo el título 'Formación de sales')

Aparte de eso, atentamente quisiera resaltar que si bien el libro 'Farmacia Práctica Remington' es un fuente de vital importancia al momento de abordar los temas básicos (como base de conocimiento, más no temas simples) de la química farmacéutica, no se puede pensar o pretender hacer pensar que dicho libro le ofrece a la persona medianamente versada en la materia los conocimientos necesarios para

desarrollar investigación y desarrollo específicos, en otras palabras, no se puede pretender desvirtuar o restarle el mérito inventivo a un desarrollo tecnológico particular sobre la base de la existencia de conceptos básicos en el respectivo campo de la tecnología.

Por último, considero pertinente mencionar que el nulo reconocimiento del nivel inventivo de la presente invención por parte de ese Despacho demuestra que el análisis realizado no se enfocó de ninguna manera en el momento en que el solicitante de la invención en cuestión planteó el objetivo de obtener novedosas y efectivas sales de compuestos inhibidores de VIH, es decir, el señor Examinador realmente no tuvo en cuenta la imperiosa necesidad que existe de que el examen de patentabilidad que lleve a cabo lo realice haciendo el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación afrontada por el técnico con conocimientos medios en la materia antes de que el solicitante de la presente invención diera a conocer sus sorprendentes y ventajosos hallazgos técnicos.

3. Concesión de la patente por parte de la Oficina Europea de Patentes

Aparte de lo mencionado previamente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido aceptada por la Oficina Europea de Patentes, razón por la cual se concedió la patente EP 2 307 435 B1.

En este sentido, ante todo considero de imperiosa necesidad señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, también considero de gran importancia resaltar el hecho de que los Examinadores de la Oficina Europea de Patentes han reconocido que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión es clara, concisa, novedosa, inventiva e industrialmente aplicable, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos citados en la Resolución número 27417 aquí impugnada, cumpliendo de esta manera con las disposiciones establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En efecto, a lo largo del presente escrito se ha demostrado que las sales reveladas en la presente invención permiten superar satisfactoriamente un claro problema existente en el estado de la técnica anterior, lo anterior de una manera que de ninguna forma habría podido ser sugerido por la persona medianamente versada en la materia a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos WO 2006/015261 (D1), Handbook of Pharmaceutical Salts. Chapter 5: Control of the crystallization process (D2) y el libro *'Farmacia Práctica Remington, Vol. 2. 19ª edición, Ed. Médica Panamericana, Páginas 371-375 y 2226-2241 (D3)*, toda vez que la combinación de tales anterioridades no le enseña o le sugiere a la persona medianamente versada en la materia que el compuesto *N-[(S)([(2R,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2,5-dihidrofuran-2-yl]oxi}metil)fenoxifosfinoil]-L-alaninato de etilo* es capaz de formar sales estables y farmacéuticamente activas con los ácidos cítrico, succínico y malónico, mucho menos de que es capaz de formar sales cristalinas caracterizadas por las banda de absorción espectral de esparsamiento d específicas establecidas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y argumentaciones presentadas y proceder a revocar la Resolución Número **27417**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente a la presente invención.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la Solicitud de patente radicada el 20 de Diciembre de 2010.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

V. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**