SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**RAD:** 11-82167- -9 **FECHA**: 2013-06-24 08:31:20
**DEP:** 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES **EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
**TRA:** 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II **FOLIOS**: 5
**ACT:** 519 PRESENTACION

## DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

**Asunto**: Radicación: 11-82167- -9
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 11111
Folios: 5

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Patente de Invención | X | | | Patente de Modelo de Utilidad | |
| Vía Nacional | | | | | |
| Vía PCT (Fase Nacional) | X | Capítulo I | X | Capítulo II | |
| No. Solicitud Internacional | PCT/US2010/050182 | | | | |
| Fecha de Presentación Internacional | 11/01/2010 | | | | |

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

### 1. Documentos estudiados

| | | |
|---|---|---|
| Descripción: | Folios 19 a 46 | 30/Junio/2011 |
| | Folio 72 | 26/Julio/2011 |
| Reivindicaciones: | Folios 47 a 50 | 30/Junio/2011 |
| | Folios 137 a 140 | 31/Octubre/2011 |
| Dibujos: | Folios 51 a 58 | 30/Junio/2011 |
| Prioridad: | US 61 145 999 | 21/Enero/2009 |

## 2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

## 3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales. Se requiere a la solicitante que allegue al expediente el comprobante que acredite el pago de las reivindicaciones adicionales. Con relación a la presente se estudiarán las reivindicaciones 1 a 29.

Título de la solicitud: “Composiciones farmacéuticas que comprenden un profármaco inhibidor de polimerasa en HCV” (modificado Fl. 71).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-il éster de ácido isobutírico con hidroxipropilcelulosa que son útiles en el tratamiento de la hepatitis C.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición caracterizada por contener (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-il éster de ácido isobutírico con hidroxipropilcelulosa.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/20.

## 4. De la solicitud de patente

**Reivindicaciones** (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1-3, 6, 8, 10, 12, 14 y 16 no son claras porque el término “aproximadamente”, es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 1 – 18 no son concisas porque reclaman los ingredientes y su participación de forma general, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de ingredientes y su participación porcentual que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados, de acuerdo a lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1. Ingredientes y participación porcentual sustentada

| Ingrediente y participación | Ejemplos sustentados |
|---|---|
| Compuesto de formula I | (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H- |

| | |
|---|---|
| | pirimidin-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-il éster de ácido isobutírico 50%-90% |
| Hidroxipropilcelulosa | Hidroxipropilcelulosa 2% - 4% |
| Adyuvante de compresión | Lactosa monohidrato 5,5- 8,5%<br>Celulosa microcristalina 8,8%-12,3% |
| Desintegrarte | Croscarmelosa sódica 2,5% - 6,9%, hidromelosa 5%-10%<br>Crospovidona 2%<br>Povidona K 30 5,9% |
| Glidante | Talco 1%<br>Dióxido de silicio colidal 1,8% |
| Lubricante | Estearato de magnesio 0,5%-1% |
| Agente de recubrimiento | Opadry 03K 2%-2,3% |

Las reivindicaciones 13, 17 y 18 no son claras porque reclaman dentro de su composición ingredientes como el Opadry® y el Advantia®, que son marcas registradas y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.

Las reivindicaciones 15 y 16 reclaman una densidad aparente y una viscosidad, los cuales son un resultado a alcanzar y no definen a la composición puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 17 y 18 comparten materia de acuerdo a lo presentado en la tabla 2. Por lo anterior, se siguiera incorpóralas en la reivindicación independiente 1.

Tabla 2. Comparación materia Rv. 17 y Rv. 18

| Rv. 17 | Rv.18 |
|---|---|
| Compuesto 1 | Compuesto 1 |
| Celulosa Microcistalina | Celulosa Microcistalina |
| Croscarmelosa sódica | Croscarmelosa sódica |
| Hidroxipropilcelulosa | Hidroxipropilcelulosa |
| Talco | Talco |
| Estearato de magnesio | Estearato de magnesio |
| Recubrimiento | Recubrimiento |

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

## 5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, enero 21 de 2009. Consultadas las

fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento | Título | Fecha de Publicación* |
|---|---|---|---|
| D1 | W02007065829 | "Antiviral Nucleosides" | 14/Junio/2007 |
| D2 | US20070202175 | "Pharmaceutical composition an process" | 20/Agosto/2007 |
| D3 | WO2003039519 | "Forma de dosificación de liberación controlada dual" | 15/Mayo/2003 |

El documento D1[(1)] divulga compuestos inhibidores de la polimerasa NS5b del virus de la hepatitis C. También presenta composiciones orales que contienen dichos compuestos (Resumen, Pág. Principal)

El documento D2[(2)] divulga composiciones farmacéuticas sólidas obtenidas por extrusión en caliente que contienen derivados del ácido isobutírico (2R-3R-4R-5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-isobutiriloxi-tetrahidro-furan-2-il metil ester (Resumen, Pág. Principal).

El documento D3[(3)] divulga una forma de dosificación que provee una liberación controlada de al menos dos agentes activos (Resumen, Pág. Principal).

**6. Examen de Patentabilidad** (Art 14 D486)

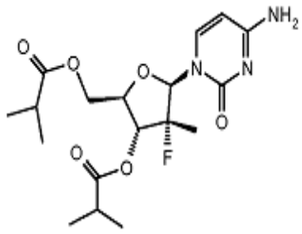
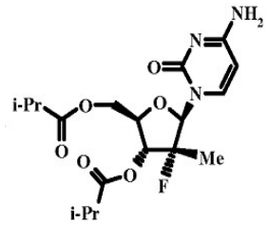
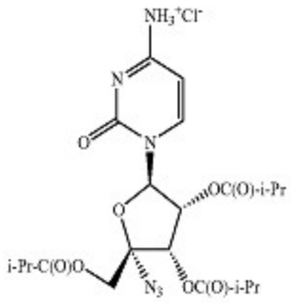
**Nivel inventivo** (Art18 D486)

-La reivindicación 1 consiste en una composición farmacéutica caracterizada por contener al compuesto 1, hidroxipropilcelulosa y un excipiente adicional.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| Características esenciales | D1 | D2 |
|---|---|---|
| Composición farmacéutica | Composición (Título) | Composición |

1. http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2007065829A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070614&DB=EPODOC&locale=en_EP
2.http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2007202175A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20070830&DB=EPODOC&locale=en_EP
3.http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03039519A2&KC=A2&FT=D&ND=3&date=20030515&DB=EPODOC&locale=en_EP

| | | farmacéutica (Título) |
|---|---|---|
| Compuesto 1 (50-95%)  |  50% (Pág. 29, Ej. 2. Línea 14 y Pág. 35, Ej.8) | Compuesto  |
| Hidroxipropilcelulosa (1-4%) | Carboximetilcelulosa 1% (Pág. 36, Composición oral C) | Hidroxipropilcelulosa (Pág. 1, Párr. 007) |
| Excipiente <49% | Croscarmelosa sódica 4% Pág. 35, Ej.8 | Manitol (Pág. 1, Párr. 007) |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos derivados de nucleósidos y las composiciones que los contienen, empleadas en el tratamiento de la hepatitis C (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada incluye hidroxipropilcelulosa mientras que la composición presentada en el documento D1 contiene carboximetilcelulosa.

El efecto que logra el incluir la hidroxipropilcelulosa dentro de una composición que contiene al compuesto I consiste en aumentar la densidad aparente y tamaño de los gránulos junto con su capacidad de compresión y disolución (Fl.39, Tabla 4).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar una composición farmacéutica que permita mejorar su eficiencia”.

Sin embargo, la utilización de hidroxipropilcelulosa dentro de una composición que contienen un derivado de nucleósidos para aumentar la eficiencia de la misma, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a una composición farmacéutica que contiene al ácido isobutírico (2R-3R-4R-5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-2-azido-3,4-bis-isobutiriloxi-tetrahidro-furan-2-il metil ester combinado con hidroxipropilcelulosa (Resumen y Pág. 1, Párr. 007).

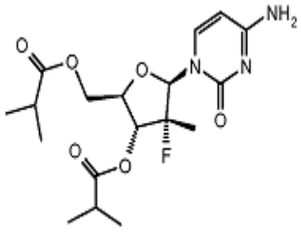
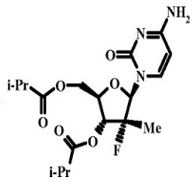
El documento D2 divulga que el tamaño de partícula del granulo varía entre 100 a 600µ(Pág. 6, Rv.14). Por su parte la invención presenta tamaños de partícula entre 314 a 424µ (Fl.39, Tabla 4). Por lo anterior, no se observa un efecto sorprendente por parte de la invención.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría a la hidroxipropilcelulosa de acuerdo a lo definido en el documento D2 dentro de la composición divulgada en el documento D1 cambiado a la carboximetilcelulosa por la hidroxipropilcelulosa conservando la participación porcentual de la primera, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-16 no mencionan características técnicas esenciales de la composición, tampoco se pueden considerar inventivas.

-La reivindicación 17 consiste en una composición farmacéutica caracterizada por contener el compuesto 1 y excipientes farmacéuticamente aceptados como la celulosa, la croscarmelosa, entre otros.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

| **Características esenciales** | **D3** | **D1** |
|---|---|---|
| Composición farmacéutica | Forma de dosificación (título) | Composición (Título) |
| Compuesto 1 (50-95%)  | Antiviral (Pág. 70, Rv.58) |  50% (Pág. 29, Ej. 2. Línea 14 y Pág. 35, Ej.8) |
| Celulosa microcristalina (0%-49%) | Celulosa microcrsitalina 11% (Pág. 60, Ej. 9, capa A) | Celulosa microcrsitalina 5% (Pág. 35, Ej.8 composición B) |
| Croscarmelosa sódica (0%-10%) | Croscarmelosa sódica 1,7% (Pág. 49, Ej. 3, capa A) | Croscarmelosa sódica 4% (Pág. 35, Ej.8 composición A) |
| Hidroxipropilcelulosa (1%-10%) | Hidroxipropilcelulosa 2,4% (Pág. 52, Ej. 5, capa B) | Carboximetilcelulosa 1% (Pág. 36, Composición oral C) |
| Talco (0%-5%) | Talco 0,37% (Pág. 34, líneas 13 a | No define |

| | | |
|---|---|---|
| | 19 y Pág. 49, Ej. 3, capa B ) | |
| Estearato de magnesio (0%-2%) | Estearato de magnesio 0,47% (Pág. 49, Ej. 3, capa B ) | Estearato de magnesio 0,5% (Pág. 35, Ej.8 composición B) |
| Recubrimiento con película Opadry (0%-5%) | Opadry 1,97% (Pág. 60, Ej.9, capa B) | No define |

Los documentos D3 y D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 17 porque divulgan composiciones que contienen antivirales y derivados de celulosa (Pág. 70, Rv.58 y Pág. 29, Ej. 2. Línea 14, respectivamente)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D3 consiste en que la composición reclamada incluye al compuesto 1 mientras la composición presentada el documento D3 carece del mismo.

El efecto que logra el incluir al compuesto 1 dentro de la composición consiste en que aumenta la eficiencia biológica de la composición.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar una composición farmacéutica para aumentar su eficiencia biológica”.

Sin embargo, la utilización del compuesto 1 para aumentar la eficiencia, ya está divulgada en el documento D1 el cual define compuestos inhibidores de la polimerasa NS5b del virus de la hepatitis C. También presenta composiciones orales que contienen dichos compuestos (Resumen, Pág. Principal).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría al ester del Ácido isobutírico (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidin-1-il)-4-fluoro-3-isobutiriloxo-4-metil-tetrahidro-furan-2-il-metil definido en el documento D1 en la composición divulgada en el documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 17 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que la reivindicación dependiente 18 no menciona características técnicas esenciales de la composición, tampoco se pueden considerar inventivas.

## 7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

| Item | Documento | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|---|---|---|---|
| D1 | W02007065829 | 1 – 18 | Nivel inventivo |
| D2 | US20070202175 | 1 – 16 | Nivel inventivo |
| D3 | WO2003039519 | 17 – 18 | Nivel inventivo |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**
**Director de Nuevas Creaciones (c)**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-02

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon