

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

C A

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-082167- -00011-0000

Fecha: 2013-11-05 16:09:57

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 6

Re: PI.-F.HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN PROFÁRMACO INHIBIDOR DE POLIMERASA DE HCV".-Clase A61K 9/20.-Expediente número 11-082.167.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 2 de Julio de 2013 y a mi memorial de plazo del 4 de Septiembre de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **11111**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este contendría el término "aproximadamente", el cual sería impreciso; y que además, en las reivindicaciones 15 y 16 los parámetros como la densidad aparente y la viscosidad serían resultados a alcanzar los cuales no definirían la composición.

Así mismo, el Señor examinador indica que las reivindicaciones 1 a 18 no serían concisas porque reclaman los ingredientes y su participación de forma general, por lo que sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de ingredientes y su participación porcentual que han sido probados y se encuentran debidamente sustentados.

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante **restringir significativamente la materia reclamada y modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, haciendo que este se refiera más claramente a las características distintivas de la composición

farmacéutica de la invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que las referenciadas modificaciones de ninguna manera se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única intención es enfocar la reclamación en realizaciones particulares, plenamente sustentadas dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación:

- **Reivindicaciones 1 a 16.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 17 a 19 (Nuevas reivindicaciones 1 a 3).** Corresponden a las actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido adaptada a la nueva numeración, sin embargo con el fin de dar mayor claridad se ha especificado el nombre químico del compuesto 1: (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloimetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico y se ha eliminado el término Opadry®.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **3 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención, sin hacer referencia a términos imprecisos y tampoco a resultados a alcanzar, ya que las reivindicaciones que fueron objetadas por estas razones ya no hacen parte de dicho capítulo reivindicatorio modificado.

En este sentido me permito resaltar además que, al estar definidos los ingredientes y sus proporciones dentro de la composición en la nueva reivindicación independiente 1, el capítulo reivindicatorio es aún más conciso y se refiere de una manera inequívoca a las realizaciones preferidas de la invención, las cuales presentan pleno sustento en la descripción.

De otro lado, muy respetuosamente me permito estar en desacuerdo con la objeción realizada por el señor examinador respecto a las reivindicaciones 17 y 18 (Nuevas reivindicaciones 1 y 2) para las que menciona estarían compartiendo materia.

En este sentido, y teniendo en cuenta el capítulo reivindicatorio modificado, es de gran importancia que se tenga presente que la reivindicación 18 (Nueva reivindicación 2) es una reivindicación dependiente de la 17 (Nueva reivindicación 1) y por lo tanto es de esperar que dicha reivindicación dependiente contenga todas las características esenciales de la reivindicación independiente y adicionalmente características que limiten el objeto a proteger. En este caso, la reivindicación

dependiente limita aún más las proporciones de los diferentes componentes de la composición farmacéutica de la nueva reivindicación 1.

Por último, me permito referirme al término Opadry®, el cual fue objetado por el señor Examinador.

Al respecto, muy amablemente me permito resaltar que tal y como se mostró anteriormente, el término Opadry® ha sido eliminado del capítulo reivindicatorio, sin embargo es de gran importancia destacar que dicho producto Opadry consiste en un sistema de recubrimiento con película, manufacturado y comercializado por Colorcon, Inc, el cual comprende una mezcla de diferentes componentes individuales, lo que hace imposible remplazar el término Opadry por un nombre químico específico.

Por lo tanto en el capítulo reivindicatorio modificado, si bien se ha eliminado el término Opadry® se ha conservado la referencia a dicho componente dentro de la composición farmacéutica de la invención como "agente de recubrimiento con película", lo cual está plenamente soportado en la descripción, ya que se menciona que Opadry® representa un sistema de recubrimiento con película que combina polímero, plastificador y pigmento (Página 11, líneas 8 a 14).

Así mismo, cabe resaltar que Colorcon, Inc, mantiene la composición específica de Opadry® como un secreto industrial, lo cual hace aún más difícil que se puedan especificar sus componentes individuales dentro de la composición farmacéutica de la presente invención.

En vista de lo anterior me permito resaltar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones que en este sentido presentó el Señor Examinador y se enmarca totalmente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la composición farmacéutica que es reclamada por la presente solicitud resultaría evidente a la luz de las enseñanzas de los documentos **WO2007065829 (D1)**, **US20070202175 (D2)** y **WO2003039519 (D3)**.

A este respecto el Señor Examinador sostiene que para la persona versada en la materia resultaría evidente incluir dentro de la composición de D1 la hidroxipropilcelulosa de acuerdo a lo definido en D2 cambiando a la carboximetilcelulosa por la hidroxipropilcelulosa y conservando el porcentaje de la

primera, y de esta forma obtener la materia reclamada en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio.

Sobre este particular me permito resaltar que **en virtud de las restricciones que implica el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 1 a 16, las composiciones farmacéuticas específicas que son ahora objeto de reclamación de ninguna manera son anticipadas por las revelaciones de los documentos D1 y D2.**

Por otro lado, el Señor Examinador indica que la persona versada en la materia encontraría obvio incluir dentro de la composición divulgada en D3 al éster 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 de D1, y de esta forma obtener la materia reclamada en la reivindicación 17 de la solicitud en estudio.

A este respecto, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos **D1 y D3 de ninguna manera pueden conducir a la materia reclamada en la reivindicación 17 (Nueva reivindicación 1), y mucho menos a predecir las propiedades mejoradas de dicha composición.**

Lo anterior teniendo en cuenta que dicha reivindicación 17 (Nueva reivindicación 1) reclama una composición farmacéutica específica, la cual se caracteriza porque comprende: (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (Compuesto 1) 50-95 % p/p, celulosa microcristalina 0-49% p/p, croscarmelosa sódica 0-10% p/p, hidroxipropilcelulosa 1-10% p/p, talco 0-5% p/p, estearato de magnesio 0-2% p/p y agente de recubrimiento con película 0-5% p/p.

En este sentido también me permito mencionar que **el solicitante ha encontrado de manera sorprendente que dicha composición farmacéutica resuelve los problemas no deseables asociados al procesamiento y comportamiento del Compuesto 1 dentro de una composición, y permite brindar un sorprendente perfil de disolución y una biodisponibilidad mejorada del compuesto 1 frente a composiciones farmacéuticas convencionales.**

Ahora bien, contrario a lo que se divulga en la presente solicitud, el documento D3, está dirigido principalmente a proveer una forma de dosificación que provee una liberación controlada de al menos dos agentes activos diferentes, dicha forma de dosificación posee un núcleo que tiene una primera capa y una segunda capa

dispuestas en un arreglo laminar, y una membrana semipermeable que rodea el núcleo, la cual comprende al menos dos pasajes preformados.

De lo anterior es claro que la composición farmacéutica de la invención es evidentemente diferente a la composición divulgada en el documento D3.

Adicionalmente, cabe resaltar que las realizaciones preferidas de D3, en ningún momento están dirigidas a compuestos antivirales, mucho menos a compuestos inhibidores de la polimerasa del virus de la hepatitis C y mucho menos aún al compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (Compuesto 1) el cual se constituye como el ingrediente activo dentro de la composición de la presente invención.

Por el contrario, tras la revisión del documento D3 es claro que éste solamente hace referencia de manera muy específica a ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden **la combinación de como mínimo dos ingredientes activos** acompañados por una gran y específica cantidad de excipientes farmacéuticos, sin embargo ninguno de los mencionados ejemplos revelan una composición tal y como se define en la reivindicación 17 (Nueva reivindicación 1).

Es más, cada uno de los excipientes farmacéuticos que menciona el señor Examinador en su análisis de nivel inventivo se encuentran formando parte de composiciones diferentes a lo largo de D3 (Ejemplos 3, 5, 9), **nunca se encuentran como parte de una única composición.**

Consecuentemente, la persona versada en la materia reconocería que D3 no se refiere a moléculas realmente cercanas en su estructura al compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (Compuesto 1), por lo que no sería evidente emplear las condiciones de formulación allí reveladas con el propósito de resolver los problemas no deseables asociados al procesamiento y comportamiento del Compuesto 1 dentro de una composición, y brindar un sorprendente perfil de disolución y una biodisponibilidad mejorada del compuesto 1 frente a composiciones farmacéuticas convencionales, toda vez que este documento no sugiere el posible efecto que tendrían dichas condiciones en este principio activo particular.

Por su parte el documento D1, está dirigido principalmente a la obtención de nuevos compuestos de fórmula general I, los cuales son inhibidores de la polimerasa NS5b del virus de la Hepatitis C.

Por lo tanto, es claro que D1 solamente hace referencia de manera general a ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenderían los compuestos de fórmula I, sin embargo ninguno de los mencionados ejemplos revelan una composición tal y como se define en la reivindicación 17 (Nueva reivindicación 1).

Es más, cada uno de los excipientes farmacéuticos que menciona el señor Examinador en su análisis de nivel inventivo, se encuentran formando parte de composiciones diferentes a lo largo de D1 (Composición A, B y C), **nunca como parte de una única composición**. Además en ninguno de los ejemplos de D1 se menciona específicamente el compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico (Compuesto 1).

En ese orden de ideas, tampoco se ha podido encontrar ninguna enseñanza en D1, que sugiera a la persona versada en la materia la utilización de cada uno de dichos excipientes farmacéuticos dentro de una misma composición farmacéutica.

Por último frente a D1, es importante resaltar que éste enseña la utilización de carboximetilcelulosa, mientras que en la presente invención se incluye la de hidroxipropilcelulosa dentro de la formulación farmacéutica que contiene el compuesto 1.

A este respecto es de gran importancia destacar que tal y como se demuestra en los ejemplos de la presente solicitud, la utilización de hidroxipropilcelulosa en composiciones del compuesto 1, **proporciona varias ventajas al garantizar un procesamiento de producto y robustez superiores**, por ejemplo, (a) una densidad aparente más alta, (b) un tamaño de partícula que resulta más adecuado para una compresión y flujo mejorados, (c) una buena compresión, y (d) perfiles de disolución más rápidos.

En otras palabras, la combinación de dichas ventajas con respecto al procesamiento y rendimiento de las composiciones de compuesto 1 es única y no podía haberse predicho. Aunque la hidroxipropilcelulosa es un ligante utilizado comúnmente, no existen datos que sugieran propiedades superiores de densificación de dicho excipiente para fármacos de baja densidad aparente con un crecimiento razonable de los gránulos.

De esta forma, **los documentos citados, D1 y D3, se limitan a brindar una lista de posibles excipientes farmacéuticos, pero de ninguna manera enseñan o sugieren que sea deseable una composición del compuesto 1 que incluya simultáneamente cada uno de los excipientes farmacéuticos de la**

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

presente invención, y mucho menos que ésta deba contener hidroxipropilcelulosa.

Consecuentemente, de ninguna manera las enseñanzas de D1 y D3 podrían sugerir que al emplear simultáneamente en la composición del compuesto 1 cada uno de los excipientes farmacéuticos entre los cuales se destaca la hidroxipropilcelulosa, se obtendrían composiciones que permitan brindar un sorprendente perfil de disolución y una biodisponibilidad mejorada de dicho compuesto 1 frente a composiciones farmacéuticas convencionales.

Dentro de este marco de ideas me permito muy respetuosamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el ya referenciado Oficio No. 11111 estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1 y D3, agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección, agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D3 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Adicionalmente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Tomando en consideración este señalamiento, y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados una composición farmacéutica del compuesto 1 tal y como la que es objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que esta composición resolvería los problemas no deseables asociados al procesamiento y comportamiento del Compuesto 1 dentro de una composición, y permitiría brindar un sorprendente perfil de disolución y una biodisponibilidad mejorada, es claro que los documentos D1 y D3 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

5. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio expuestas en el presente memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa y cumple así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, D1 y D3, se estableció de manera incontrovertible que la composición farmacéutica reclamada por la presente invención no podrían de ninguna manera ser evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos.

Por lo tanto, resulta indiscutible que la solicitud en estudio es inventiva frente a las enseñanzas del arte previo, y es merecedora del privilegio de patente solicitado.

6. Anexo me permito presentar copia de la página **29** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **3** reivindicaciones.

5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:

5

Ingrediente	Composición % p/p
(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico	50-95
Celulosa microcristalina	0-49
Croscarmelosa sódica	0-10
Hidroxipropilcelulosa	1-10
Talco	0-5
Estearato de magnesio	0-2
Agente de recubrimiento con película	0-5

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:

Ingrediente	Composición % p/p
(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxo-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-2-isobutiriloximetil-4-metil-tetrahidro-furán-3-il éster de ácido isobutírico	77,0
Celulosa microcristalina	12,0
Croscarmelosa sódica	3,5
Hidroxipropilcelulosa	2,5
Talco	2,0
Estearato de magnesio	0,5
Agente de recubrimiento con película	2,5

10

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que la composición se presenta en forma de tableta.