

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 11-108893- -8	FECHA: 2013-06-14 09:46:54
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: 11-108893- -8
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 10596
 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/US2010/025611				
Fecha de Presentación Internacional	26/02/2010				

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:	Radicado No 11-108893-00000-0000	25/Agosto/2011
Reivindicaciones:	1 – 133 del radicado No 11-108893-00000-0000	25/Agosto/2011
Reivindicaciones:	1 – 54 del radicado No 11-108893-00003-0000	28/Octubre/2011
Reivindicaciones:	1 – 36 del radicado No 11-108893-00007-0000	10/Octubre/2012
Dibujos:	Radicado No 11-108893-00000-0000	25/Agosto/2011
Oposiciones:	Radicado No 11-108893-00005-0000	Lafrancol 03/Julio/2012
Respuesta del solicitante	Radicado No 11-108893-00007-0000	10/Octubre/2012
Prioridad:	US 61 156 414	27/Febrero/2009
	US 61 257 367	02/Noviembre/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

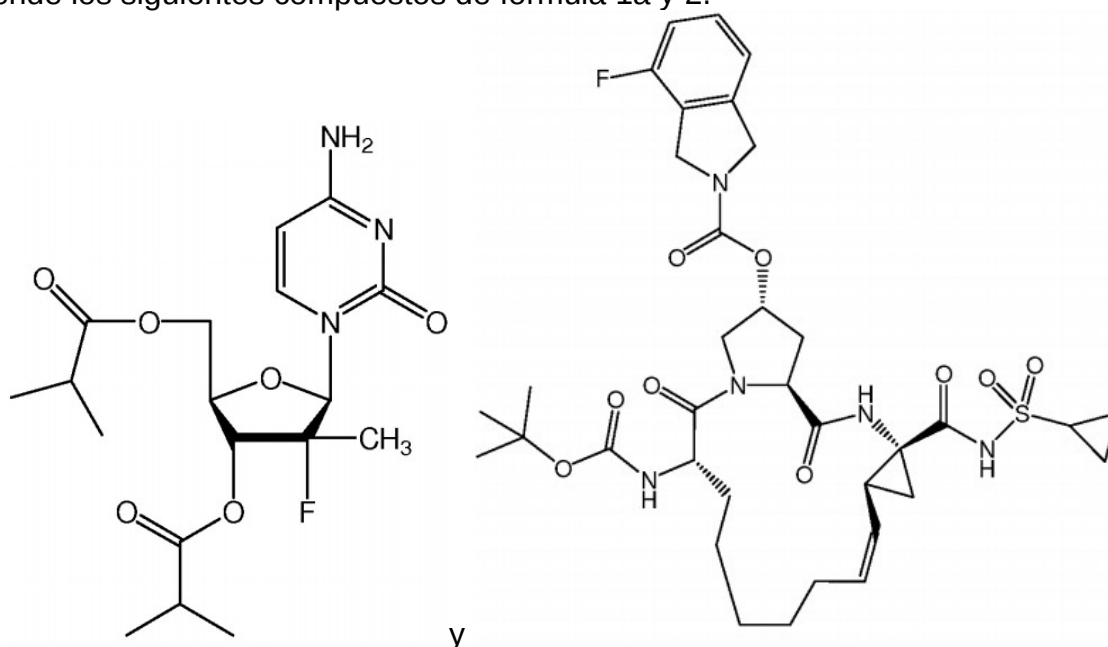
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 36 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Combinación de un inhibidor de nucleósido polimerasa con un inhibidor de proteasa macrocíclica y su uso en el tratamiento de hepatitis c, fibrosis hepática y función hepática alterada”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar composiciones y métodos para el tratamiento de una condición de enfermedad tal como una infección con virus de la hepatitis C, fibrosis hepática y función hepática alterada.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende los siguientes compuestos de fórmula 1a y 2.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/4709.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 12 – 36 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

5. De la solicitud de patente

Título

El título es muy general y no corresponde con el objeto de la solicitud porque no define los compuestos reclamados en las reivindicaciones, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque a pesar de que se encuentran encabezadas como una “composición”, el objeto reclamado no pertenece a este tipo de materia dado que una composición debe estar caracterizada por sus componentes particulares que la conforman (incluyendo ingrediente activo y excipientes) y las cantidades específicas de cada uno de los mismos que las distinguen del arte previo. Tal como se encuentran reclamadas las reivindicaciones 1 y 2 se puede identificar la combinación de los dos compuestos reclamados más no la composición farmacéutica que los comprende. Se sugiere adicionar la reivindicación 3 en la reivindicación 1. Adicionalmente no se encuentra una diferencia sustancial entre la reivindicación 1 y 2 por lo que se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 4 , no son concisas porque los términos “aproximadamente” y “en el intervalo de...” son ambiguos e imprecisos y no permiten distinguir la invención del arte previo. Se sugiere eliminarlos del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras cuando mencionan “necesaria para obtener sustancialmente la misma reducción de carga viral que cuando se administra...” que hace parte de un método de tratamiento. Se sugiere eliminar tal expresión del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 10 no es concisa ya que por cada agente terapéutico adicional a los dos reclamados inicialmente se pueden formar múltiples opciones de posibles combinaciones que dificultan entender el alcance de la invención. Se sugiere o eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio o señalar cual es el compuesto adicional y específico que pretende proteger.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.

El Opositor afirma que la presente solicitud incumple con los requisitos materiales de Patentabilidad, particularmente Novedad, Nivel Inventivo y aplicación industrial. El Opositor señala que composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden Gemcitabina, Abacavir, Infliximab, Ritonavir, Etanercept, entre otros, para el tratamiento de la hepatitis C, fibrosis hepática y función hepática alterada, son prácticas totalmente conocidas en la industria farmacéutica. El Opositor también señala, en cuanto a las composiciones farmacéuticas, que no se puede otorgar el beneficio patentario a composiciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. El Opositor señala que así es como en “The Merck Index” se enseña que el principio activo Gemcitabina se encuentra plenamente bajo conocimiento público desde un tiempo considerable y que ostenta beneficio patentario concedido por Reino Unido de Gran Bretaña y Estados Unidos con No. **GB 2136425 y US 4808614** respectivamente, de igual manera para el Abacavir que ostenta beneficio patentario concedido por la oficina Europea de patentes y Estados Unidos con No. **EP 349242 y US 5034394** respectivamente, para el Infliximab que también se encuentra plenamente identificada en el estado del arte y es conocido en la patente **WO9216553**, el Ritonavir que se concedió en las patentes **WO 9414436 y US 5541206** y finalmente que el principio activo Etanercept que también era conocido en el estado del arte y fue concedido en la solicitud **WO 9406476 y US 5605690**. El opositor señala que existen reivindicaciones que se refieren a métodos de tratamiento no patentables. El Opositor concluye que no se puede conceder una patente a composiciones y combinaciones farmacéuticas que contienen moléculas plenamente identificadas y conocidas, pues no son nuevas ni inventivas.

Respuestas de la Solicitante

- **Respuesta a la oposición de Lafrancol S.A.**

Como respuesta a los argumentos de Lafrancol la solicitante menciona que el Opositor comete un error fundamental al momento de presentar su análisis de la materia reclamada porque ignora voluntariamente el verdadero objeto reivindicado pues la presente invención reclama un compuesto de fórmula 1a y un segundo compuesto de fórmula 2. Frente a los documentos del arte previo citados por el examinador (señalados como D1 – D10) la solicitante reafirma que el Opositor no comprende la materia reclamada en la presente solicitud toda vez que tales documentos se refieren a moléculas individuales y no a composiciones que comprenden los mencionados compuestos de fórmula 1a y 2. La solicitante señala las características técnicas esenciales de cada uno de los compuestos señalados por el opositor y concluye que no hay motivo para que la presente invención sea afectada por novedad y nivel inventivo a la luz de tales documentos D1 – D10. Finalmente hace referencia a la descripción para sustentar el nivel inventivo de la presente invención con lo cual refuta aún más las propiedades de la presente invención frente al arte previo señalado.

Respuesta del Examinador Técnico

En respuesta a los argumentos presentados por la sociedad opositora Lafrancol y la respuesta de la solicitante, se encuentra que:

Si bien es cierto que las moléculas de Gemcitabina, Abacavir, Infliximab, Ritonavir y Etanercept, están plenamente identificadas en el campo químico-farmacéutico, en “The Merck Index” y en las patentes concedidas en diferentes oficinas a nivel internacional, no se están presentando documentos que divulguen o sugieran la combinación y/o composición de los dos principios activos 1a y 2, por lo tanto, estas referencias y argumentos no serán considerados para el análisis de patentabilidad.

7. 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, el 27 de febrero de 2009.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente (s) documento (s) que anticipa (n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Ensayo Clínico	“A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Combination Treatment With an HCV Polymerase Inhibitor (RO5024048) and an HCV Protease Inhibitor (RO5190591) in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients”	17/Febrero/2009
D2	Artículo	“Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors”	Octubre/2008
D3	Artículo	“Combination of the NS3/4A protease inhibitor ITMN-191 (R7227) with the active moiety of the NS5B inhibitors R1626 or R7128 enhances replicon clearance and reduces the emergence of drug resistant variants”	Octubre- Noviembre/2008
D4	WO2005003147	“Modified fluorinated nucleoside analogues”	13/Enero/2005

El documento D1 ¹ divulga (resumen) un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de dosis-rango para evaluar la seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de tratamiento de combinación con un inhibidor de la polimerasa del VHC (RO5024048) y un inhibidor de la proteasa del VHC (RO5190591) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1.

¹URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00801255/2009_02_17, disponible en el informe de búsqueda de Europa como: **Anonymous:** "View of NCT00801255 on 2009-02-17"[Online] 17 February 2009 (2009-02-17), XP002580349 ClinicalTrials Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00801255/2009_02_17> [retrieved on 2010-04-28].

²**KWONG A D ET AL:** "Recent progress in the development of selected hepatitis C virus NS3.4A protease and NS5B polymerase inhibitors" CURRENT OPINION IN PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NL LNKD-DOI:10.1016/J.COPH.2008.09.007, vol. 8, no. 5, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 522-531.

El documento D2 ² divulga (pág. 522 y 525) divulga un estudio del tratamiento de infecciones causadas por el virus de la hepatitis C cuando se emplean diversos inhibidores de polimerasa y proteasa tales como danoprevir y mericitabina.

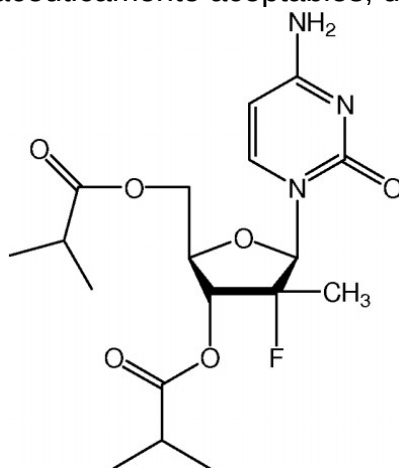
El documento D3 ³ divulga (resumen) divulga la combinación de un inhibidor de proteasa NS3/4A con la fracción activa de inhibidores NS5B mejorando la resistencia de medicamentos.

El documento D4 ⁴ divulga (resumen, pág. 21 y pág. 39) composiciones que comprenden (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos para el tratamiento de infecciones que incluyen infecciones por virus de hepatitis C.

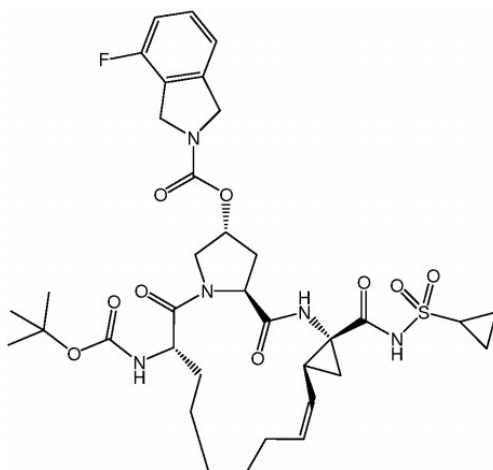
8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

Las reivindicaciones 1 y 2 consisten en una composición caracterizada porque comprende un primer compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el primer compuesto es



y un segundo compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el segundo compuesto es



(ver pág. 12 del radicado bajo el número 11-108893-00007-0000)

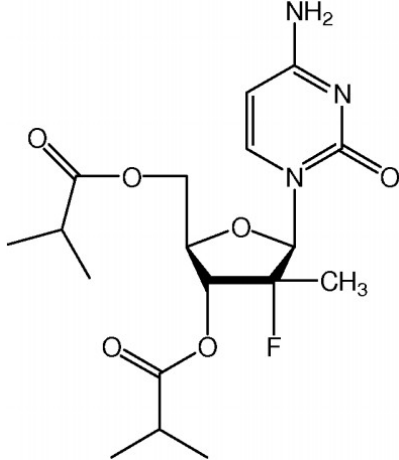
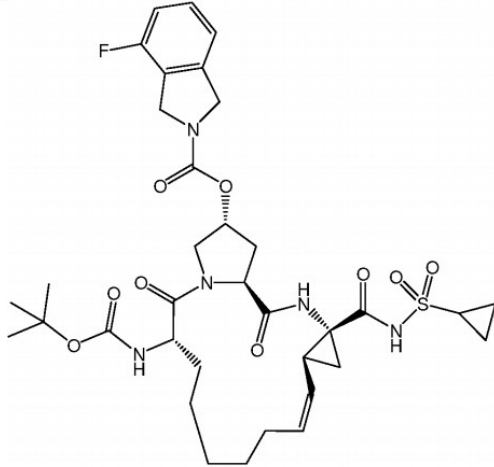
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2	D3
----------------------------	----	----	----

2

³TAN HUA ET AL: "COMBINATION OF THE NS3/4A PROTEASE INHIBITOR ITMN-191 (R7227) WITH THE ACTIVE MOIETY OF THE NS5B INHIBITORS R1626 OR R7128 ENHANCES REPLICON CLEARANCE AND REDUCES THE EMERGENCE OF DRUG RESISTANT VARIANTS" HEPATOLOGY, vol. 48, no. 4, Suppl. S, October 2008 (2008-10), page 1153A, XP002580350 & 59TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ASSOCIATION-FOR-THE-STUDY-OF-LIVE R-DISEASES; SAN FRANCISCO, CA, USA; OCTOBER 31 -NOVEMBER 04, 2008 ISSN: 0270-9139. Referencia tomada del informe de búsqueda de Europa y disponible en Web: URL:http://www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_26.htm.

⁴URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2005003147&KC=&FT=E&locale=en_EP.

	RO5024048 que es el compuesto inhibidor de polimerasa conocido como mericitabina (resumen)	Compuesto R7128 que es el mismo compuesto mericitabina (pág. 525, tabla 1)	Fracción activa del compuesto R7128 que es mericitabina (pág. 5)
	RO5190591 que es el compuesto inhibidor de proteasa conocido como danoprevir (resumen)	Compuesto macrocíclico ITMN-191 (R7227) que es el mismo compuesto danoprevir (pág. 525, tabla 1)	Compuesto ITMN-191 (R7227) que es el mismo compuesto danoprevir (pág. 4)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la “composición” de las reivindicaciones 1 y 2 habían sido divulgadas previamente en los documentos D1 – D3, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En este punto es necesario resaltar lo que se mencionó en cuanto a la claridad de las reivindicaciones 1 y 2 que a pesar de que se encuentran encabezadas en el preámbulo como “la composición”, realmente se está reclamando es una combinación de los principios activos danoprevir y mericitabina puesto que la “composición” no está definida por sus características técnicas esenciales, es decir por sus componentes particulares (principio activo y excipientes) y las cantidades de los mismos.

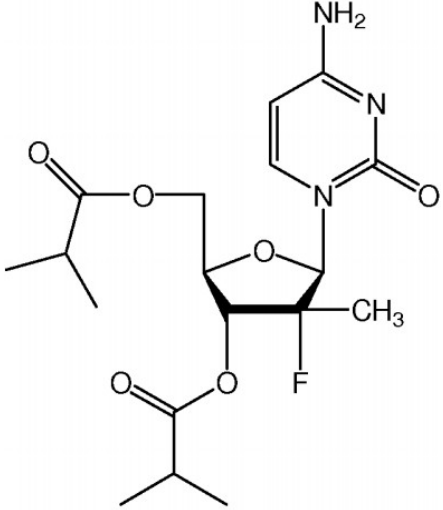
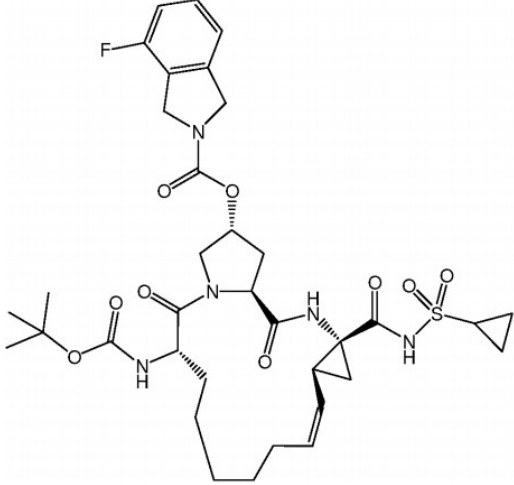
En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 2 no son nuevas o carecen de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 – D3.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 consiste en la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque además comprende un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable (ver pág. 13 del radicado bajo el número 11-108893-00007-0000).

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

Características esenciales	D1	D4
----------------------------	----	----

	RO5024048 que es el compuesto inhibidor de polimerasa conocido como mericitabina (resumen)	Metabolito activo del compuesto mericitabina (pág. 39, línea 12)
	RO5190591 que es el compuesto inhibidor de proteasa conocido como danoprevir (resumen)	No menciona
Composiciones farmacéuticas que comprenden los principios activos más excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.	No menciona	Composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados B-d y B-l nucleósidos junto a vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables (pág. 21, líneas 16 – 20)

Los documentos D1 y D4 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulgan un estudio aleatorizado, controlado con placebo, de dosis-rango para evaluar la seguridad, tolerabilidad y actividad antiviral de tratamiento de combinación con un inhibidor de la polimerasa del VHC (RO5024048) y un inhibidor de la proteasa del VHC (RO5190591) en pacientes con hepatitis C crónica de genotipo 1 (D1: resumen) y composiciones que comprenden (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos para el tratamiento de infecciones que incluyen infecciones por virus de hepatitis C (D4: resumen, pág. 21, líneas 16 – 20 y pág. 39, línea 12).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y la combinación de D1 consiste en que no se mencionan composiciones junto a excipientes, diluyentes o portadores que contengan estos principios activos.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y las composiciones de D4 consiste en que no menciona como agente en las composiciones el compuesto danoprevir.

Sin embargo, esta diferencia en los excipientes, diluyentes o portadores no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud, ya que no parecen presentar propiedades superiores en comparación con los compuestos del estado de la técnica cercano.

Se aclara a la solicitante, que a pesar de que en la descripción (pág. 61 – 69) se señalan diferentes ensayos de determinación de carga viral de ARN del VHC, evaluación de resistencia viral, determinación de ALT sérica, seguridad y tolerabilidad, no se puede observar una ventaja frente a las composiciones y combinaciones reveladas en el arte previo cuando estos dos principios activos se

encuentran juntos para el tratamiento de infecciones tales como las producidas por el virus de la hepatitis C en una composición con diferentes excipientes. Adicionalmente, cuando se revisa el capítulo descriptivo no se observan composiciones específicas que comprendan los dos principios activos reivindicados, por el contrario, lo que se evidencia a partir de el capítulo descriptivo son varios métodos de tratamiento y administración de la combinación de danoprevir con mericitabina en pacientes padecen infecciones tales como las producidas por el virus de la hepatitis C.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de composiciones que comprenden danoprevir y mericitabina junto con excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, alternativos a los ya conocidos en el estado del arte.

Sin embargo, D4 también divulga una solución a este problema técnico como puede observarse en las composiciones farmacéuticas que comprenden el metabolito activo de la mericitabina (D4: pág. 39, líneas 10 – 13), que se encuentran formuladas junto a un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de diversas infecciones tales como infecciones por el virus de hepatitis C (D4: pág. 21). En este punto vale la pena resaltar, que como parte de la labor de un preformulador que se desempeña en el campo químico farmacéutico se encuentra la de conseguir la forma farmacéutica más adecuada y con las mejores propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, por lo tanto, no se puede reconocer nivel inventivo a una invención que simplemente realiza modificaciones de rutina en el campo químico-farmacéutico de las composiciones farmacéuticas ⁵, dado que no se observan características inventivas que la distingan de las que se pueden observar a partir del arte previo o de la bibliografía básica.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, al observar la combinación de danoprevir y mericitabina, tal como se revela en D1 con actividad antiviral contra hepatitis C, habría podido proponer una composición farmacéutica tal como se sugiere en D4, como una alternativa para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:
La reivindicación 3 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 4 – 36 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Ensayo Clínico	1 – 36	Novedad Nivel inventivo
D2	KWONG A D ET AL	1 – 2	Novedad
D3	TAN HUA ET AL	1 – 2	Novedad
D4	WO2005003147	3 – 36	Nivel inventivo

5 **Gibson Mark**. “Pharmaceutical preformulation and formulation”. Drugs and pharmaceutical sciences. New York. 2009. Pág. 100 – 200.

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 2013-06-18

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo