

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720- -00012-0000

Fecha: 2013-10-24 12:14:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GILEAD SCIENCES, INC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "TABLETA DOBLE CAPA QUE COMPRENDE CUATRO COMPUESTOS ANTIRETROVIRALES".-Clase A61K 9/20.-Expediente número 11-114.720.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 30 de Julio de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **13481**, en relación con la claridad del capítulo reivindicatorio, la referencia a materia exceptuada de patentabilidad, objeción al título, 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. **Modificaciones en el capítulo reivindicatorio**

Inicialmente me permito manifestar que el solicitante ha decidido realizar las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la invención:

- La reivindicación 20 actualmente presentada ha sido eliminada.
- En las reivindicaciones 1, 3, 6-8, 11-14 y 18 se ha eliminado la expresión fórmula I, fórmula III y fórmula IV y se ha introducido el nombre del compuesto. El sustento para estas modificaciones está en la página 2, líneas 1-3 de la publicación PCT.
- La reivindicación 4 ha sido modificada de forma que se eliminó el término "una pluralidad", para indicar las partículas de sílice. El sustento para esta modificación está entre otros, en la página 9 de la publicación PCT.

- En la reivindicación 16 se ha incluido la expresión "donde la tableta" es formulada en una forma de dosis única, lo cual tiene sustento en la página 7, último párrafo de la publicación PCT.

- La reivindicación 17 se ha incluido la expresión "donde la tableta es formulada para administración una vez al día", lo cual tiene sustento en la página 8 líneas 3-6.

- Las nuevas reivindicaciones 2, 5, 9, 10, 15 y 19, corresponden a las anteriores reivindicaciones presentadas.

De conformidad con lo anterior, es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención de ninguna manera amplían el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **Excepción a la patentabilidad**

De acuerdo con el señor Examinador las reivindicaciones 16 y 17 no son patentables de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

En respuesta a lo anterior, el solicitante desea aclarar que estas reivindicaciones no se refieren al tratamiento del cuerpo humano, sino más bien, se dirigen a una formulación particular de la tableta para un tipo de administración que corresponde a una dosificación unitaria.

En particular, con respecto a la expresión "*forma de dosis unitaria*", según la reivindicación 16, la descripción enseña que esta forma de dosis se refiere a:

*"Las formulaciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración aquí descritas. **Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas convenientemente en forma de dosificación unitaria** y pueden ser preparadas mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia..."* (Énfasis añadido. Pág. 11, líneas 1-5).

*"En general, las formulaciones pueden ser preparadas mediante asociación uniforme e íntima del (los) ingrediente(s) activo(s) con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, **si es necesario, darle forma al producto (p.e., como una forma de dosificación unitaria)**..."* (Énfasis añadido. Pág. 11, líneas 9-13).

Estos apartes de la descripción ilustran claramente el hecho de que la materia abarcada por la reivindicación 16, se relaciona sólo con la naturaleza física de la tableta en sí misma y no con un método de entrega.

Pese a lo anteriormente expuesto, con al ánimo de darle mayor claridad a las reivindicaciones y agilizar el trámite de la solicitud, el solicitante ha modificado las reivindicaciones 16 y 17 para aclarar que se dirigen a las características de un comprimido en tableta.

Así en la reivindicación 16 se incluye el término "donde la tableta", de manera que ahora se lee:

"La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 donde la tableta se formula en forma de dosis unitaria."

Por su parte, la reivindicación 17 ahora se lee:

"La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 donde la tableta se formula para administración en una dosis diaria."

En consecuencia, consideramos que las modificaciones realizadas superan la objeción del Examinador para las reivindicaciones 16 y 17 a éste respecto.

5. **Título de la solicitud**

Ahora bien, el señor Examinador afirma lo siguiente en su Concepto Técnico:

"El título de la presente solicitud se considera muy ambiguo, porque al mencionar una tableta para terapia en combinación, es demasiado general y no menciona de manera detallada el objeto de la presente invención, donde los 4 agentes farmacológicamente activos son agentes antiretrovirales. Se solicita modificar el título, de tal manera que se divulgue de forma específica el objeto de la presente invención."

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido reemplazar el título original de la solicitud por el siguiente:

**"TABLETA DOBLE CAPA QUE COMPRENDE CUATRO COMPUESTOS
ANTIRETROVIRALES"**

Con lo cual se superan completamente las objeciones realizadas por el señor Examinador a éste respecto.

6. **Claridad del capítulo reivindicatorio**

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio con base en los siguientes argumentos:

- ***"Del capítulo reivindicatorio se solicita omitir los términos "Fórmula I, Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV" porque estos corresponden a compuestos plenamente identificados. Se solicita reemplazarlos por dichos nombres para dar mayor claridad a la presente invención."***

Frente a este particular me permito aclarar que el solicitante no está de acuerdo en que la inclusión de los términos "Fórmula..." haga poco clara la reivindicación. Por el contrario, considera que de acuerdo a la información revelada en la descripción, en la cual se emplean los términos Fórmula I, II, III y IV acompañados de su respectiva estructura para indicar cada uno de los compuestos empleados en la invención, es completamente claro el compuesto al cual se hace referencia. Adicionalmente, considera que la utilización de la denominación común internacional como único mecanismo para definir el compuesto podría quitarle claridad a la reivindicación.

Sin embargo, con el propósito de superar la objeción formulada por el Examinador el solicitante ha modificado las reivindicaciones que emplean los términos "Formula...", de manera que se mencione **la denominación común internacional del compuesto junto con su respectiva estructura.**

Así, las reivindicaciones que emplean dichos términos han sido modificadas de manera que el término "Fórmula I" ha sido reemplazado por "elvitegravir", el término "Fórmula III" ha sido reemplazado por "emtricitabina" y el término "Fórmula IV" ha sido reemplazado por "tenofovir disoproxil fumarato".

En relación con el término "Fórmula II", el solicitante desea llamar la atención a su Despacho, sobre el hecho que la denominación común internacional de este compuesto no es mencionada en la descripción de la presente invención, por lo que se mantuvo el uso del término "Fórmula II" para no incurrir en una ampliación de la materia.

De esta manera, queda superada la objeción planteada por el Examinador.

- ***"Las reivindicaciones 4 y 5 no son claras porque al mencionar "pluralidad de partículas de sílice" no es diferenciable entre diferentes tamaños de partícula de un mismo componente de silicio o si se refiere a varios excipientes que contienen silicio. En caso de ser un solo componente de silicio con diferentes tamaños de partícula, se solicita***

eliminar esta reivindicación, porque la obtención de los tamaños de partícula se considera un resultado a alcanzar."

En relación con esta objeción, en primer lugar el solicitante desea llamar la atención de su Despacho sobre el hecho que la expresión "*pluralidad de partículas de sílice*" solo es mencionada en la reivindicación 4, esta expresión no se emplea en la reivindicación 5.

Con respecto a la reivindicación 4, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo con la afirmación del Examinador de que la frase resaltada hace esta reivindicación poco clara. La frase "*pluralidad de partículas de sílice*" significa "*más de una partícula de sílice*", y no está destinada a impartir ningún tipo de limitación respecto al tamaño en las partículas individuales.

En relación con lo anterior, la descripción enseña claramente las propiedades de las partículas de sílice adecuadas para uso con la invención reivindicada, de la siguiente manera:

"Un vehículo particular que se puede usar en combinación con el compuesto de Formula II es una partícula de sílice. Típicamente, las partículas de sílice comprenden un sílice ahumada hidrofílica granular que tiene un diámetro de partícula medio de 10 a 120 micras y un área superficial BET de 40 a 400 m²/g (determinada de acuerdo con DIN 66 131 con nitrógeno). Las partículas de sílice también tienen típicamente un volumen de poso de aproximadamente 0.5 a 2.5 mL/g, en donde menos de aproximadamente 5% del volumen de poro global tiene un diámetro de poro de menos de aproximadamente 5 nm, siendo el resto mesoporos y macroporos. Adicionalmente, las partículas de sílice tienen típicamente un pH en el rango de aproximadamente 3.6 a aproximadamente 8.5 y una densidad por golpeteo de aproximadamente 220 a aproximadamente 700 g/L.

Un material de sílice específico (partícula) que es particularmente útil en las composiciones de la invención es AEROPERL® 300 (sílice ahumada), que está disponible en Evonik Degussa AG, Dusseldorf, Alemania. Sin embargo, también se pueden usar otros materiales que tienen propiedades físicas y químicas similares a los materiales de sílice aquí descritos, p.e., silicato de calcio (tal como Zeopharm), o aluminometasilicato de magnesio (tal como Neusilin). Son útiles las partículas de sílice que tienen un diámetro de grano medio de 10 a aproximadamente 120 micras son útiles. También son útiles las partículas de sílice que tienen un diámetro de grano medio de 20-40 micras. Son útiles las partículas de sílice que tienen un área superficial BET de aproximadamente 40 a 400 m²/g. También son útiles las partículas que tienen un área superficial BET de al menos 150 m²/g, o al

menos 200 m²/g, o al menos 250 m²/g o al menos 275 m²/g." (Pág. 11 párr. 2 hasta pág. 13 párr.1).

Así las cosas, con el ánimo de dar mayor claridad a la reivindicación y superar la objeción planteada por el examinador, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 4 de manera que se eliminó el término "pluralidad de" y ahora se lee:

"4. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde la primera capa comprende adicionalmente partículas de sílice".

Con la modificación realizada y los argumentos técnicos presentados, solicitamos se reconsidere la objeción planteada.

- ***"Se solicita omitir la reivindicación 20, porque esta no describe ninguna característica técnica adicional descrita en la reivindicación 18."***

Con relación a esta objeción, el solicitante ha eliminado la reivindicación 20 del capítulo reivindicatorio modificado, por lo que se da por superada la misma.

Finalmente, en vista de las modificaciones realizadas me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la invención.

7. Nivel inventivo de la solicitud

Finalmente, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 20 de la solicitud de patente en cuestión con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → **WO 2008/103949** (reivindicaciones 1 a 20)

(D2) → **Pharmaceutical Dosage Forms. Vol I Chapter 5** (reivindicaciones 1-20)

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en D1, es que en la solicitud la tableta es bicapa, mientras que en D1 no se divulga la obtención de una tableta bicapa con los mismos compuestos.

Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador no existe evidencia de que la tableta en bicapa introduzca un efecto técnico inesperado que represente para la

persona de nivel medio versada en la materia una mejora en las características de los componentes activos que conforman la tableta.

Así mismo, el señor Examinador argumenta que el documento D2 divulga la obtención de tabletas bicapa e ilustra sus ventajas técnicas para superar la incompatibilidad de fármacos o modificar la liberación de los mismos, llegando de tal manera al objeto de la reivindicación 1 de la presente invención.

Visto lo anterior y con el ánimo de demostrar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

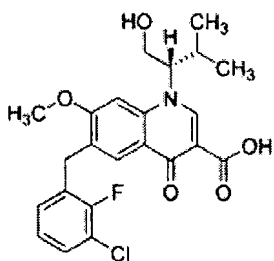
✓ **Nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas de D1 y D2**

(a) **Problema técnico resuelto mediante la presente invención**

De acuerdo con el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, la reivindicación 1 está dirigida a proteger una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;

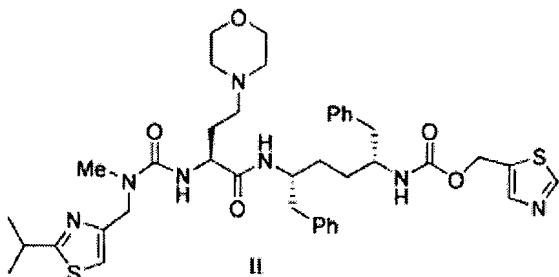
a) la primera capa comprende:

Elvitegravir:



I ; y

un compuesto de Formula II:

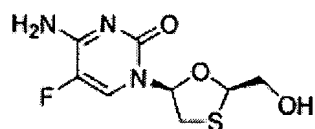


;

y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y

b) la segunda capa comprende:

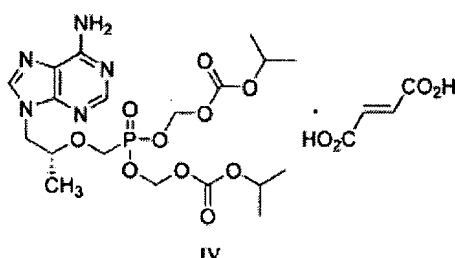
Emtricitabina:



III

; y

una sal de tenofovir disoproxil fumarato:



IV

y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a un comprimido bicapa que contiene los compuestos elvitegravir, compuesto de Fórmula II (que corresponde a Cobiscistat), emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato. Dichos compuestos están dispuestos de tal manera que una capa comprende el compuesto elvitegravir y un compuesto de fórmula II y la otra capa comprende un compuesto de emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato.

El problema subyacente de la presente invención es proporcionar una tableta de combinación de dosis fija que contiene los cuatro compuestos arriba mencionados, que tiene una estabilidad aceptable, características de liberación y/o la uniformidad de dosificación que se puede preparar por procesos convencionales de formación de comprimidos.

(b) Diferencias entre la solicitud en cuestión y el documento D1

Tal como se mencionó previamente, la solicitud de patente en cuestión está dirigida a proteger una tableta doble capa de combinación de dosis fija donde una capa comprende el compuesto elvitegravir y un compuesto de fórmula II y la otra capa comprende un compuesto de emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato.

El documento D1 describe el compuesto de fórmula II (ver reivindicaciones) y su combinación con distintos compuestos antiretrovirales, entre ellos los compuestos

elvitegravir, emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato (Pág. 194 líneas 21-26). Sin embargo, **D1 es silencioso con respecto a una combinación de dosis fija de comprimido que comprende dichos cuatro compuestos y menos aún con respecto a un comprimido de dos capas.**

No hay nada en D1, que habría sugerido al experto en la materia proporcionar una tableta de combinación de dosis fija en la forma de un comprimido de dos capas con los compuestos elvitegravir y un compuesto de fórmula II en una capa y los compuestos emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato en la otra capa.

De hecho, **el documento D1 revela aproximadamente 110 combinaciones ternarias utilizando la fórmula II (Ejemplo S), así como aproximadamente 250 combinaciones cuaternarias con la fórmula II** (ver págs. 195-204 de D1). En consecuencia, para llegar a la objeción del nivel inventivo planteada por el señor Examinador, éste tuvo que escoger y elegir de entre una larga lista de compuestos conocidos que existen en una lista aún más amplia de potenciales posibilidades combinatorias. Sin embargo, el señor Examinador no proporciona una justificación, basada en la divulgación de D1 o el conocimiento de la técnica con respecto a:

1) Por qué los compuestos elvitegravir, emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato (fórmulas I, III, y IV) específicamente, habrían sido incluidos en la tableta combinados con la fórmula II?;

2) Por qué se eligieron compuestos específicos de **clases específicas** de compuestos inhibidores de citocromo p450 antirretrovirales para su inclusión en las tabletas actualmente reivindicadas?, y

3) Por qué estos compuestos específicos se combinaron para formar la configuración específica de un comprimido (tableta) de dos capas reclamado en las reivindicaciones de la presente solicitud?

De la revisión detallada del documento D1 no se encuentra ninguna sugerencia respecto a la selección preferente de estos compuestos, ni mucho menos de la configuración específica de la tableta de dos capas y su efecto sinérgico sobre la actividad y la mejora en la disponibilidad de los compuestos.

Así mismo, en el documento D1 tampoco se encuentra información relacionada con la combinación preferente de Tenofovir–Emtricitabina, que menciona el examinador es conocida en el estado de la técnica. La ausencia de esta información de la combinación hace que no pueda ser evidente para la persona del oficio normalmente versada en la materia la combinación de estos dos

compuestos en una segunda capa del comprimido, separándolos de los otros dos compuestos añadidos en la primera capa del comprimido.

Como el documento D1 no proporciona una base para seleccionar y combinar el conjunto de compuestos para llegar a los comprimidos bicapa actualmente reivindicados, esta referencia, incluso en combinación con el documento D2 que se limita a discutir comprimidos bicapa en general, no es adecuada para representar la materia reivindicada en la presente solicitud, ni mucho menos hacerla obvia.

(c) Modificación de D1 con las enseñanzas de D2 para lograr el comprimido de la presente invención

Pese a lo anteriormente mencionado, atentamente me permito señalar que incluso si la persona medianamente versada en la materia en efecto encontrara alguna razón para partir del documento D1 y se viera inclinado a modificar tales enseñanzas con el objetivo de llegar al comprimido en bicapa de la presente invención, es claro que dicha anterioridad en conjunto con el documento D2 de ninguna manera enseñan o sugieren un comprimido que combine específicamente elvitegravir, emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato con el compuesto de fórmula II, en una conformación de de dosis fija en bicapa.

Con respecto a lo anterior, a continuación me permito presentar una serie de consideraciones respecto a las enseñanzas del documento D2:

- El documento D2 es un texto general que enseña comprimidos en bicapa, indicando que esta conformación permite que se puedan administrar dos sustancias incompatibles con una barrera inerte entre ellas. Esto hace posible obtener preparaciones con liberación sostenida, con una porción de liberación-inmediata en una capa y una porción de liberación lenta en la segunda capa (Pág. 274 párr.4).
- Si bien este documento enuncia las ventajas de una conformación del comprimido en bicapa, estas enseñanzas no pueden trasladarse a la selección particular que hace la presente invención al emplear los compuestos elvitegravir, compuesto de fórmula II (Cobiscistat), emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato.
- El documento D2 tampoco enseña nada respecto a los compuestos que pueden combinarse en una capa y los que quedan en la otra, menos aún menciona sobre la combinación particular de los compuestos elvitegravir y un

compuesto de fórmula II en una capa y los compuestos emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato en la otra capa.

De esta manera, resulta indiscutible que las enseñanzas de D2 no logran complementar las enseñanzas del documento D1 de forma que la obtención de la presente invención resulte obvia.

(d) Efecto técnico de la presente invención

Por otra parte, la presente solicitud en su descripción demuestra que las tabletas reivindicadas presentan ventajas sorprendentes que no podrían haber sido predichas por el experto en la materia basándose en la descripción de D1 o D2, solos o en combinación. En concreto, en el Ejemplo 5, se muestran los datos farmacocinéticos para el compuesto de fórmula II cuando se administra solo y cuando se administra como un componente de la combinación de dosis fija de la tableta de la presente invención.

La administración del compuesto de fórmula (II) solo, resulta en un AUC_{tau} (ng • h/ml) de 3440 y una C_{max} (ng /ml) de 563. En contraste, cuando se administra como parte de la tableta de combinación en bicapa, de dosis fija reivindicada en la presente invención, el AUC_{tau} para el compuesto de fórmula II es 5150 y la C_{máx} es 855. Este es un sorprendente aumento de 150% o 153%, respectivamente, para el AUC_{tau} y la C_{máx}.

Datos PK (por sus siglas en inglés) para el compuesto de Formula II (estudio de variación de dosis; dosis de 100mg; n=11)	
AUC _{tau} (ng.hr/mL)	3440 (34.3)
C _{max} (mg/mL)	563 (30.7)
T _{1/2} (h)	3.12 (2.55, 3.36)
CL/F (L/h)	33.2 (43.6)

Q1= primer cuartil; Q3= tercer cuartil
Datos presentados como media aritmética (%CV); T_{1/2} presentado como media (Q1, Q3); %CV, porcentaje de coeficiente de variación

Datos PK (por sus siglas en inglés) para el compuesto de Formula II (estudio de variación de dosis; dosis de 100mg; n=11)		
Media (CV%) PK	Dosis A (n=43)	Dosis B (n=42)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

AUC _{tau} (ng.hr/mL)	5150 (31.7)	10400 (35.1)
C _{max} (mg/mL)	855 (27.6)	1570 (29.7)
C _{max} (mg/mL)	10.8 (83.6)	23.3 (103)

El sorprendente incremento es aún mayor cuando se utiliza una dosis de 150 ng del compuesto de fórmula II. En comparación con la dosis A, el aumento de la dosis es 50%, pero el aumento en AUC_{tau} y la C_{max} es más de 100% o 184%, respectivamente. **Cabe destacar que, en comparación con la AUC_{tau} y C_{max} para el compuesto de fórmula II cuando se administra solo, el aumento es más de 300 % o 279 %, respectivamente.**

Por lo tanto, la exposición al compuesto de fórmula II se aumenta sorprendentemente y significativamente cuando se administra como parte de la tableta bicapa reivindicada en la presente solicitud. Debido a este aumento de la exposición se consigue:

1) Se requiere menos del compuesto elvitegravir (fórmula I), que es particularmente propenso al metabolismo por citocromo P450 monooxigenasa, para proporcionar un efecto antiviral equivalente , o

2) La misma cantidad del compuesto elvitegravir (de fórmula I) proveerá un efecto antiviral aumentado cuando el compuesto elvitegravir se administra con el compuesto de fórmula II en la configuración de comprimido de dos capas, tal como el revelado en la presente invención.

Además, los compuestos tenofovir disoproxil fumarato (fórmula IV) y emtricitabina (fórmula III) son conocidos por ser metabolizados por el citocromo P450 monooxigenasa, en todo caso, sólo a un grado muy pequeño. Esta condición implica que estos compuestos no serían una elección preferente para ser combinados con el compuesto de fórmula II, que es un inhibidor de la citocromo P450 monooxigenasa, ni mucho menos se esperaría que su combinación lograra el efecto sinérgico demostrado con el comprimido de la presente invención.

Los datos en los Ejemplos muestran que la C_{max}, C_{tau} y AUC_{tau} para tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina, sorprendentemente aumentaron tras la administración en un comprimido bicapa como el de la invención, en comparación con la combinación de dosis fija conocida de tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina.

En resumen, los datos sorprendentes e inesperados descritos en los ejemplos de la presente solicitud dejan claro que el comprimido de combinación de dosis fija reivindicado es estable y que los compuestos activos no ejercen un efecto negativo sobre los demás. Por el contrario, ejercen un efecto sinérgico positivo que resulta en la mejora de los datos farmacocinéticos.

Por otra parte, la presente invención presenta sorprendentes ventajas en cuanto a estabilidad y biodisponibilidad de la tableta bicapa reclamada en comparación con otras formas de tabletas del estado del arte, razón por la cual la solicitud en estudio sí goza de nivel inventivo toda vez que la tableta bicapa reclamada tiene un efecto técnico inesperado frente a las revelaciones del estado del arte.

En conexión con lo anterior me permito señalar que en la página 4 de la descripción de la solicitud se menciona que *"También existe una necesidad de formas de dosificación sólidas mejoradas que comprenden los compuestos de las Fórmulas I, II, III y IV que tienen estabilidad química, estabilidad física, características de liberación o uniformidad de dosificación mejoradas o aceptables"*.

Adicionalmente, en la página 4 de la descripción de la solicitud también se menciona que *"El solicitante ha descubierto que las tabletas preparadas de una manera bicapa tienen propiedades superiores a las tabletas estructuradas alternativamente. Este descubrimiento representa un avance en el desarrollo de la terapia de combinación para el tratamiento de infecciones virales tales como el VIH."*

De manera más particular, el Ejemplo 1 de las páginas 19 a 24 de la memoria descriptiva de la solicitud proporciona evidencia experimental que demuestra que:

- 1) La tableta bicapa reclamada por la solicitud en estudio es superior a una tableta tricapa toda vez que los intentos realizados por el solicitante para fabricar una tableta tricapa ponen de manifiesto que
 - *"Se observaron diversos defectos en la tableta durante el proceso de compresión de la tableta que involucraba el proceso de las tres capas."* como la colisión de las pinzas superior e inferior durante el proceso de compresión de una capa de tableta muy delgada formada por el compuesto de Fórmula II (o fórmula I)
 - *"También había dificultad controlando el peso de la tableta con esta configuración de tres capas."*
 - *"Las segunda y tercera capas se separaron del centro de la tableta."*

- *"Una tableta intacta, libre de defectos no se podría producir para la configuración de la tableta tricapa."*

2) La tableta bicapa reclamada por la presente solicitud es superior a una tableta monocapa y a otras tabletas bicapa en donde las capas contienen diferentes combinaciones de agentes toda vez que de los intentos realizados por el solicitante para fabricar tal tableta monocapa y otras tabletas bicapa con diferentes combinaciones de agentes se encuentra que

- *"Combinando todos los compuestos de Fórmula I, II, III y IV en una mezcla para producir una tableta en monocapa se compromete la estabilidad química de la Fórmula IV."*

- "combinaciones inapropiadas de los compuestos de Fórmula I, II, III y IV en un tableta bicapa también comprometen la estabilidad química de la Fórmula IV. Por ejemplo, la Fórmula IV en presencia del dióxido de silicio de la formulación de Fórmula II descompondrá la Fórmula IV, y la Fórmula IV en presencia de laurilsulfato de sodio de la formulación de Fórmula I descompondrá la fórmula IV.

En vista de lo anterior es claro que la tableta bicapa reclamada por la presente invención no fue producto de una combinación aleatoria de cuatro compuestos mencionados en D1, ni podría haber sido obtenida de manera obvia a partir de las enseñanzas de dicho documento en combinación con las del documento D2, toda vez que a partir de dichas referencias del estado del arte no resulta obvio de ninguna manera los problemas de estabilidad física y química asociados con la creación de un tableta mono-, bi- o tri-capa de los compuestos elvitegravir, compuesto de fórmula II (Cobiscistat), emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato y mucho menos resulta obvio a partir de tales documentos la manera de solucionarlos.

Estas propiedades inesperadamente mejoradas no podrían haber sido derivables con base a las divulgaciones de D1 o D2, por separado o en combinación, puesto que estos documentos no enseñan nada respecto a estos resultados.

(e) Consideraciones sobre la selección de compuestos

Por otra parte, el solicitante desea llamar la atención de su Despacho sobre el hecho que la selección particular de compuestos y el efecto sorprendente alcanzado con ellos en la tableta que comprende dos capas de la presente invención, corresponde a una patente de selección no obvia y por lo tanto inventiva, de acuerdo con lo establecido en el Instructivo examen de solicitudes

de patente de invención y modelo de utilidad, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que al respecto menciona:

"3.2.2. Selección no obvia y por tanto inventiva

- *La invención involucra una selección especial en un proceso de condiciones operativas particulares (por ejemplo temperatura y presión) dentro de un rango conocido, tal selección produce efectos inesperados en el funcionamiento del proceso o en las propiedades del producto resultante.*
- ***La invención consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas.***" (Énfasis añadido, PI02-106, pág.84).

Así las cosas, la presente invención es inventiva frente a las enseñanzas del documento D1, el cual enseña de manera muy general una lista de cientos de combinaciones y no se refiere de forma particular a la selección de cuatro compuestos de la presente invención. Igualmente, esta invención logra efectos técnicos sorprendentes relacionados con la actividad de los compuestos por lo que debe ser considerada como una patente de selección no obvia y por lo tanto inventiva.

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

8. **Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar páginas **31 a 34** que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **19 reivindicaciones** y reemplaza al documento presentado originalmente.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

10. 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

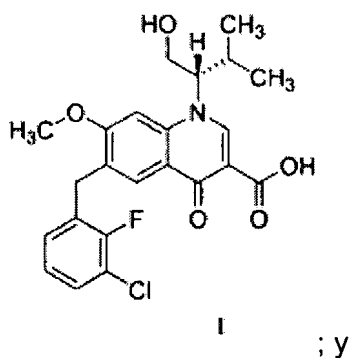
Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES

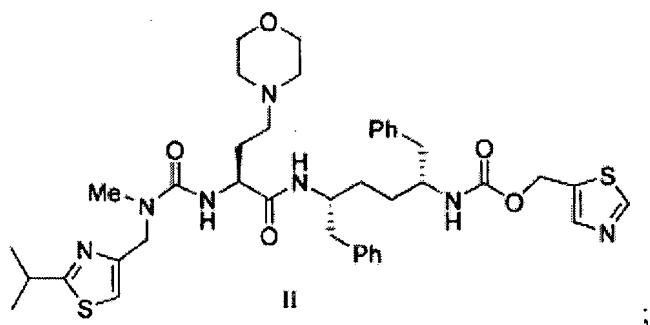
1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;

a) la primera capa comprende:

Elvitegravir:



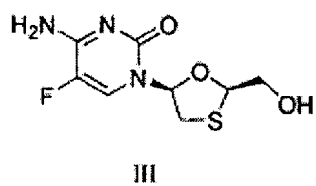
un compuesto de Formula II:



y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y

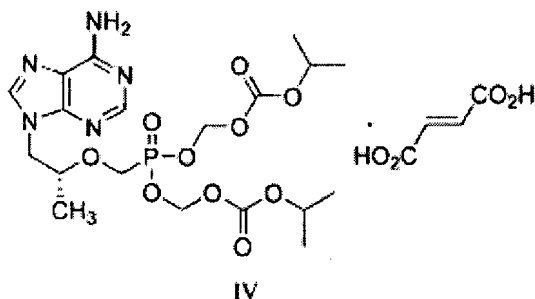
b) la segunda capa comprende:

Emtricitabina:



; y

una sal de tenofovir disoproxil fumarato:



y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

2. La tableta de la reivindicación 1 en donde la primera capa está en contacto con la segunda capa.

3. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-2 en donde la proporción de peso de elvitegravir al compuesto de Formula II es 1.0 ± 0.5 .

4. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde la primera capa comprende adicionalmente partículas de sílice.

5. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en donde el compuesto de Formula II está asociado a partículas de sílice.

6. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 que comprende $150\text{mg} \pm 10\%$ de elvitegravir; $150\text{mg} \pm 10\%$ del compuesto de Formula II; $200\text{mg} \pm 10\%$ de emtricitabina; y $300\text{mg} \pm 10\%$ de tenofovir disoproxil fumarato.

7. La tableta de la reivindicación 6 que comprende $150\text{mg} \pm 5\%$ de elvitegravir.

8. La tableta de la reivindicación 6 que comprende $150\text{mg} \pm 2\%$ de elvitegravir.

9. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que comprende $150\text{mg} \pm 5\%$ del compuesto de Formula II.

10. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-8 que comprende $150\text{mg} \pm 2\%$ del compuesto de Fórmula II.

11. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que comprende $200\text{mg} \pm 5\%$ de emtricitabina.

12. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-10 que comprende $200\text{mg} \pm 2\%$ de emtricitabina.

13. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6- 12 que comprende $300\text{mg} \pm 5\%$ de tenofovir disoproxil fumarato.

14. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 6-12 que comprende $300\text{mg} \pm 2\%$ de tenofovir disoproxil fumarato.

15. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 14 que comprende adicionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

16. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 15 donde la tableta se formula en forma de dosis unitaria.

17. La tableta de cualquiera de las reivindicaciones 1- 16 donde la tableta se formula para administración en una dosis diaria.

18. Un método para preparar una tableta como se describe en la reivindicación 1 que comprende: comprimir una composición que comprende elvitegravir y el compuesto de Fórmula II para proveer una primera capa presionada; adicionar emtricitabina y la sal de tenofovir disoproxil fumarato a la primera capa presionada; y comprimir para proveer la tableta.

19. Una tableta como se describe en la reivindicación 1 que comprende:

Componentes	Compuesto de Fórmula II	
	Formulación de 150mg	
	%p/p	mg/tableta
emtricitabina	14.8	200.0
Sal de tenofovir disoproxil fumarato	22.2	300.0
elvitegravir	11.1	150.0
Compuesto de Formula II	11.1	150.0
Lactosa monohidrato	0.8	10.9
Celulosa microcristalina	19.5	267.1
Dioxido de silicio coloidal	11.1	150.0
Croscarmelosa sódica	6.1	81.75
Hidroxipropilcelulosa	0.6	7.5
Laurilsulfato de sodio	0.8	11.25
Estearato de Magnesio	1.6	21.5
Peso del centro de la tableta	100	1350