

1

JOSE LLORED 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- -00013-0000

Fecha: 2013-12-24 12:25:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 15

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN 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.-**

Yo, **ALICIA LLORED RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GILEAD SCIENCES, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Estados Unidos de América, domiciliada en Delaware, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **66599**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 18 de Noviembre de 2013, en relación con la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud No. 11-114.720, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **66599** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud en cuestión de ninguna manera se consideró el alcance, objeto e importancia de la invención denegada en su verdadera dimensión, esto es, no se consideró el valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión el proveer una tableta doble capa con cuatro compuestos antiretrovirales estables.

En efecto, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico del 30 de Julio de 2013, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al nivel inventivo de la invención, argumentando básicamente que:

La diferencia entre el documento D1 y la presente invención, relacionada con proveer una tableta bicapa de los compuestos antiretrovirales

"...al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o ventajoso del compuesto de la presente invención, con respecto a lo divulgado en D1, porque no se establece una ventaja evidente de las composiciones bicapa de los componentes de la invención, con respecto a una composición convencional integrada por los mismos compuestos de acuerdo a D1."

Además, señala el señor Examinador:

"...una persona medianamente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D1 y D2, lograría sin ningún esfuerzo, tomar las composiciones divulgadas en D1 y diseñar una forma farmacéutica de acuerdo a lo que enseña D2 y teniendo en cuenta que en el Estado de la Técnica es ampliamente conocida la combinación Tenofovir – Emtricitabina, se lograría obtener un compuesto donde una de las capas la integren la combinación referida anteriormente y otra capa con los otros compuestos, ..."

Concluye indicando que las reivindicaciones 2 a 19, no aportan características inventivas, por lo tanto estas reivindicaciones también carecen de nivel inventivo.

En vista de lo anterior, a continuación me permito exponer una modificación que ahora se realiza al capítulo reivindicatorio de la solicitud denegada, por medio de la cual se limita la materia reclamada por la misma. Asimismo, me permito brindar argumentos técnicos que demostrarán que el análisis realizado frente al arte previo es incorrecto y por lo tanto que la presente invención si cumple con el requisito exigido por el Artículo 18 de la mencionada Decisión 486, poniendo así de manifiesto que la presente solicitud es merecedora del privilegio de patente.

1. PRESENTACIÓN DE SOLICITUD DIVISIONAL

(a) Inicialmente y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución Número 00210 de 15 de Enero de 2001, me permito manifestar que **la presente solicitud de patente se ha dividido en dos solicitudes**, a saber:

(i) Una solicitud original compuesta por 17 reivindicaciones, las cuales corresponden a las reivindicaciones 1 a 15, 18 y 19 actualmente presentadas con la solicitud de patente número **11-114.720**, donde se reclama una tableta con doble capa de los compuestos elvitegravir y compuesto de Formula II (que corresponde a Cobiscistat) en una primera capa, y emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato, en una segunda capa.

(ii) Una solicitud divisional, la cual comprende **20** reivindicaciones que encuentran pleno sustento en el capítulo reivindicatorio presentado inicialmente con la solicitud parental 11-114.720 en fecha 6 de septiembre de 2011.

(b) En conexión con lo anterior, a continuación especifico los documentos anexos al presente memorial y que se relacionan con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

(i) **Solicitud Original**: **"TABLETA DOBLE CAPA QUE COMPRENDE CUATRO COMPUESTOS ANTIRETROVIRALES"**

- a. Recibo número 13-120547, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- b. Capítulo reivindicatorio compuesto por **17** reivindicaciones, que incluye las reivindicaciones 1 a 15, 18 y 19, actualmente presentadas.

(ii) **Solicitud Divisional**: **"TABLETA PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN"**.

- a. Recibo número 13-123902, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
- b. Recibo número 13-114266, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago por las reivindicaciones **11** a **20** presentadas;
- c. Nuevo Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención, páginas 1 a 30 de la descripción, que corresponden al texto de la descripción de la solicitud de patente número **11-114.720** originalmente presentada (formato digital);
- d. Páginas **31** a **34** que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por **20** reivindicaciones que, como se expuso previamente, encuentran pleno sustento en el capítulo reivindicatorio presentado ante ese Despacho junto con la presentación inicial de la solicitud el 6 de septiembre de 2011 (formato digital);
- e. Figuras (3) (formato digital);
- f. Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1 (formato digital);

- g. Tarjeta de propietario (formato digital);
- h. Copia del documento que acredita a la suscrita ALICIA LLORED A y/o al doctor GUSTAVO TAMAYO, y/o a la doctor IGNACIO SANTAMARÍA y/o a al doctor ENRIQUE ÁLVAREZ, en los términos del Párrafo 1º del Artículo 543 del Decreto-Ley 410 de 1971, como Representantes Legales en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **GILEAD SCIENCES, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Estados Unidos de América, domiciliada en Delaware, Estados Unidos (Formato digital);
- i. Copia del documento que acredita el traspaso de los derechos de la presente invención que los autores de dicho invento hacen a favor de mi representado, junto con la Traducción Oficial (formato digital); y
- j. Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes.

(c) En cuanto a la reivindicación de la prioridad respecto de la solicitud divisional, son las mismas invocadas en la solicitud original, las cuales fueron reivindicadas oportunamente en Fase Internacional de la solicitud número US 61/150,652 de 6 de Febrero de 2009 y US 61/150,655 de 6 de Febrero de 2009.

(d) Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **GILEAD SCIENCES, INC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Estados Unidos de América, domiciliada en Delaware, Estados Unidos.

(e) Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con el petitorio radicado el **6 de Septiembre de 2011.**

(f) De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

2. MODIFICACIONES A LA SOLICITUD ORIGINAL: CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Antes de entrar a discutir los argumentos que demuestran la patentabilidad de la presente solicitud me permito manifestar que el solicitante, al amparo de lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, ha modificado la solicitud presentando un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente

presentado, el cual limita el objeto de la reclamación, haciendo que sean aún más evidentes las características distintivas de la invención.

En conexión con las señaladas modificaciones me permito resaltar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como único fin eliminar la materia considerada no patentable por su Despacho, como se presenta a continuación:

- **Reivindicaciones 1 a 15.** Corresponden a las reivindicaciones 1 a 15 actualmente presentadas.
- **Reivindicaciones 16 y 17.** Corresponden a las reivindicaciones 18 y 19 actualmente presentadas.
- Se eliminaron las reivindicaciones 16 y 17 actualmente presentadas.

Resulta claro que la presentación del mencionado capítulo reivindicatorio modificado está amparada bajo la legislación Andina, y por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho tener en consideración dicho capítulo reivindicatorio modificado en su análisis del presente Recurso.

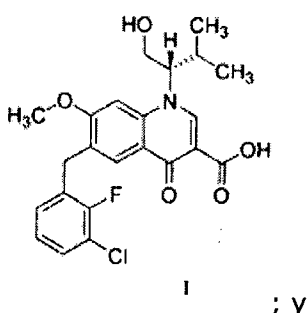
3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

Ahora bien, con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas de la materia revelada en la solicitud de patente negada.

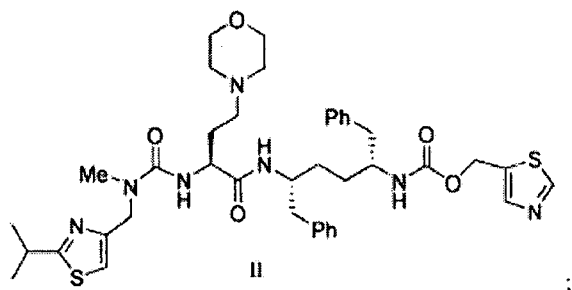
Es así como, la presente solicitud está dirigida a proteger una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde:

- a) la primera capa comprende:

Elvitegravir:



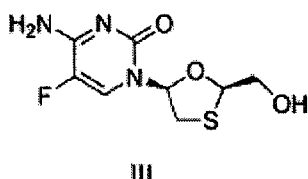
un compuesto de Formula II:



y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y

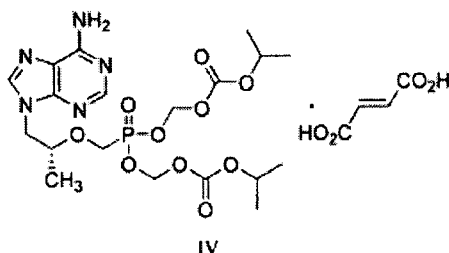
b) la segunda capa comprende:

Emtricitabina:



; y

una sal de tenofovir disoproxil fumarato:



y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere a un comprimido bicapa que contiene los compuestos elvitegravir, compuesto de Formula 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.

En este sentido me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que estas propiedades de la tableta doble capa aquí revelada, fueron comprobadas por el solicitante, tal como lo evidencia la descripción de la solicitud, y dichas propiedades no pueden de ninguna manera ser evidentes a partir de las enseñanzas del arte previo, lo que será demostrado a continuación.

4. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE AL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION DENEGADA.

De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 19 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución N° **66599**, esto es, los documentos:

(D1) → **WO 2008/103949** (reivindicaciones 1 a 19)

(D2) → **Pharmaceutical Dosage Forms. Vol I Chapter 5** (reivindicaciones 1-19)

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.

Sin embargo, habiendo ya contextualizado el objeto y el impacto que tiene la solicitud denegada, me permito reiterar que el objeto de dicha solicitud es a todas luces inventivo con respecto a las enseñanzas del arte previo.

4.1. Diferencias entre D1 y la presente invención

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).

De esta manera, el solicitante desea llamar la atención del señor Examinador, sobre el hecho que contrario a lo indicado por él, **el ejemplo S no sugiere que se combinen los cuatro compuestos específicos antiretrovirales en un comprimido** (Cobicistat, Elvitegravir, Emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato).

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 de combinación. 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 cuatro 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 señor 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.

4.2. 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.

En este punto es importante resaltar la falencia que presentan las enseñanzas de D1 y D2 para llegar a la presente invención, puesto que siendo la objeción presentada por su Despacho una objeción al nivel inventivo, entonces las enseñanzas combinadas de estos dos documentos deberían permitir a la persona medianamente versada en la materia llegar a la presente invención. Sin embargo, ninguno de los dos documentos señalados como anterioridad se refiere a:

- Selección específica de los compuestos Cobiscistat (compuesto de fórmula II), Elvitegravir, Emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato, en un único comprimido.
- Conformación del comprimido en bicapa, estando los compuestos elvitegravir y el compuesto de fórmula II en una capa y los compuestos emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato en la otra capa.
- Mejora en la estabilidad y biodisponibilidad de los compuestos parte del comprimido, cuando están dispuestos en la combinación específica dada en las dos capas que conforman el comprimido.

Siendo estos elementos justamente las características esenciales que diferencian la tableta de la presente invención del estado de la técnica, no resulta evidente en el análisis realizado por su Despacho, cómo estos aportes resultan obvios a partir de las anterioridades citadas, si dichas anterioridades no divulgan nada respecto a las características técnicas reveladas en la presente invención.

4.3. Análisis en retrospectiva realizado por ese Despacho

Con base en lo planteado previamente, me permito señalar que el hecho de citar los documentos D1 y D2 como estado de la técnica más cercano a la presente invención únicamente puede ser el resultado de un análisis en retrospectiva por parte del señor Examinador debido a que dichas anterioridades de ninguna manera mencionan las características técnicas aportadas por la presente invención.

Por el contrario, como se evidenció anteriormente la combinación de los dos documentos no sugiere la solución propuesta por la presente invención, sino que se limita por una parte a proponer el uso del compuesto Cobicistat con otros cientos de compuestos y por otra parte, a crear tabletas doble capa para mejorar la liberación de cualquier compuesto no relacionado con moléculas antiretrovirales.

Adicional a lo anterior, el señor Examinador plantea como problema técnico objetivo de la presente invención, el siguiente:

"¿Cómo modificar las composiciones definidas en D1, para obtener una tableta bicapa, de tal manera que en la primera capa se integren los compuestos Elvitegravir y Cobicistat y en la segunda capa se integren los compuestos Emtricitabina y Tenofovir disoproxil fumarato?" (Énfasis añadido)

Como se evidencia, **el señor Examinador incluye en el problema técnico objetivo la solución propuesta por la presente invención**, por lo que concluye erróneamente que la solución propuesta carece de nivel inventivo, aunque los documentos citados como anterioridad no evidencian dicha obviedad.

Lo anterior, demuestra la forma incorrecta de análisis realizado por su Despacho, pues no se está aplicando el método problema-solución si el problema a resolver lleva implícita la solución específica propuesta. Esto da lugar a que siempre se consideren carentes de nivel inventivo las invenciones estudiadas.

El señor Examinador también afirma *"...y teniendo en cuenta que en el Estado de la Técnica es ampliamente conocida la combinación Tenofovir-Emtricitabina, se lograría obtener un compuesto donde una de las capas la integren la combinación referida anteriormente y otra capa con los otros compuestos, con el fin de impedir posibles incompatibilidades y modificar la liberación de uno de los compuestos con respecto a los demás, de esta manera se obtiene la composición propuesta en la presente invención, de manera obvia o evidente."* (Énfasis añadido).

Frente a esta afirmación, **el señor Examinador no presenta anterioridades para demostrar realmente que dicha combinación es conocida y que la**

conformación en bicapas para los cuatro compuestos seleccionados era evidente, pues como ya se ha demostrado los documentos D1 y D2 no presentan información a este respecto.

Así las cosas, el análisis realizado carece de fundamento técnico para demostrar la obviedad de la solución planteada por la presente invención y corresponde a un análisis en retrospectiva. Por lo tanto, solicitamos respetosamente a su Despacho reconsiderar el análisis de nivel inventivo realizado.

Por último, el solicitante desea reiterar los argumentos presentados en el memorial del 24 de octubre de 2013, donde se señala la condición inventiva de una patente de selección cuando ésta consigue hacer una selección particular de compuestos a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas¹. Lo anterior, teniendo en cuenta que la presente solicitud 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.

4.4. Efecto técnico de la presente invención

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_{max} es 855. Este es un sorprendente aumento de 150% o 153%, respectivamente, para el AUC_{tau} y la C_{max} .

Datos PK (por sus siglas en inglés) para el compuesto de Formula II (estudio de variación de dosis; dosis de 100mg; n=11)

¹ Instructivo examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio. PI02-106, pág.84.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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)
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 (Pág. 23, ejemplo 1):

- *"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 (Pág. 24, ejemplo 1):

- *"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 una 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.

5. RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS PRESENTADOS EN LA RESOLUCIÓN IMPUGNADA

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

- En la Resolución número **66599** de la SIC se asevera que la diferencia entre el documento D1 y la presente invención, relacionada con proveer una tableta bicapa de los compuestos antiretrovirales

"...al parecer no concede ningún efecto técnico inesperado o ventajoso del compuesto de la presente invención, con respecto a lo divulgado en D1, porque no se establece una ventaja evidente de las composiciones bicapa de los componentes de la invención, con respecto a una composición convencional integrada por los mismos compuestos de acuerdo a D1."

El solicitante no está de acuerdo con esta afirmación. La descripción incluye varios ejemplos de formulaciones de comprimidos que fallan en proporcionar estabilidad para los ingredientes activos de los componentes y que dan lugar a defectos estructurales cuando no se formulan en una configuración bicapa.

Como se mencionó arriba, el ejemplo 1 de la descripción señala que el comprimido de tres capas que se trató de realizar no fue exitoso puesto que el peso de la capa que contiene la Fórmula II era demasiado pequeño, lo que resulta en una capa de la tableta muy delgada que causó una colisión de los punzones superior e inferior durante el proceso de formación de comprimidos (Pág. 23 de la descripción).

De igual manera, el comprimido con los cuatro compuestos en monocapa o en bicapa comprometen la estabilidad química del compuesto sal de tenofovir disoproxil fumarato (Pág. 24 de la descripción).

De acuerdo con lo anterior, contrario a lo afirmado por el señor Examinador, la memoria descriptiva divulga el efecto inesperado y ventajoso de la tableta bicapa reivindicada. La descripción muestra claramente que la tableta bicapa reivindicada de estos cuatro ingredientes activos resulta inesperadamente en una tableta con aceptable

estabilidad, características de liberación y la uniformidad de la dosis en comparación con otras conformaciones de tableta (Págs. 19-22).

Por su parte, el señor Examinador no ha proporcionado ninguna referencia que enseñe o sugiera que se sabía que la Fórmula IV debe mantenerse separada de la Fórmula II y la Fórmula I, como se muestra en la página 24 de la descripción, para el desarrollo de una tableta que contiene cada uno de estos ingredientes activos.

- En la Resolución número **66599** de la SIC se asevera que *"Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D1 y D2, lograría sin ningún esfuerzo, tomar las composiciones divulgadas en D1 y diseñar una forma farmacéutica de acuerdo a lo que enseña D2..."*

El solicitante no está de acuerdo con esta afirmación. Si bien los comprimidos bicapa eran conocidos en la técnica en el momento de la invención, el señor Examinador no ha proporcionado ninguna explicación sobre la razón por la que el experto en la materia: 1) habría sabido que una configuración de un comprimido bicapa es fundamental para el éxito de la formulación de la tableta (en oposición a una monocapa o una de tres capas o alguna otra configuración de formación de comprimidos); 2) habría conocido que debía configurar la Fórmula I y II en una capa y Fórmula III y IV en otra capa sin ningún conocimiento a priori de que la Fórmula IV es degradada por las Fórmulas I y II, y 3) habría esperado que el comprimido de dos capas tiene una estabilidad aceptable, características de liberación y uniformidad de dosificación en comparación con otra configuración de formación de comprimidos, cuando, sobre la base de la presente memoria descriptiva, estas propiedades son claramente impredecibles. (Págs. 23-24 de la descripción).

Puesto que ninguna de estas características de la invención eran conocidas a partir de las referencias citadas, o son de conocimiento común para la persona del oficio normalmente versada en la materia al momento de realizarse la invención, la materia reclamada por la presente invención debe ser considerada inventiva.

- En la Resolución impugnada la SIC mantiene su objeción a las reivindicaciones 16 y 17 por considerar que se tratan de métodos de tratamiento y administración (Pág. 5, Resolución N° 66599).

Frente a esta objeción, aunque el solicitante no se encuentra de acuerdo con la misma, sólo con el propósito de agilizar el trámite de la solicitud, se han retirado del capítulo reivindicatorio modificado las reivindicaciones 16 y 17 que habían sido objetadas. Por lo tanto, dicha objeción debe considerarse superada.

- De otro lado, en la Resolución impugnada se afirma respecto al efecto técnico del incremento en la biodisponibilidad del compuesto de fórmula II que *"...este no se puede considerar como sorprendente o inesperado, sino un efecto obvio para la persona versada en la materia porque se sabe que el Cobicistat es un inhibidor de citocromo P450, por lo que cierta cantidad de fármaco está ligada al citocromo P450 y el resto estará en plasma, por lo que al administrar otros fármacos adicionales, una fracción de Cobicistat y una fracción de los demás fármacos estarán adheridos a citocromo P450, de tal manera que existirá una cantidad mayor de Cobicistat disponible en plasma, lo que mostrará mayor índice de biodisponibilidad."*

Sobre este particular, el solicitante desea reiterar que en este análisis el señor Examinador no tuvo en cuenta la actividad de cada uno de los compuestos frente al citocromo P450. Lo anterior por cuanto los compuestos tenofovir disoproxil fumarato (fórmula IV) y emtricitabina (fórmula III) son conocidos por ser metabolizados por el citocromo P450 monooxigenasa, a un grado muy bajo. 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.

6. CONCESIÓN DE LA PRESENTE INVENC IÓN POR PARTE DE LAS OFICINAS DE PATENTES DE OTROS PAÍSES

Aparte de lo mencionado previamente, me permito resaltar ante ese Despacho que la solicitud de patente en cuestión ha sido concedida por la Oficina de patentes de los siguientes países: China, Nueva Zelanda y Ucrania.

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

Sin embargo, también considero de gran importancia resaltar el hecho de que los Examinadores de las Oficinas de patentes de estas jurisdicciones han reconocido que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión es clara, concisa, novedosa e inventiva, incluso frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 mencionados por ese Despacho en la Resolución impugnada. Hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, como es ahora reclamada dentro del capítulo reivindicatorio modificado, presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **66599** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

En este sentido, se ha demostrado a lo largo del presente memorial que las enseñanzas de los documentos D1y D2 no señalan las características esenciales de la 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.

Como consecuencia de lo anterior, me permito resaltar que dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene los Artículos 14 y 18 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a revocar la Resolución Número **66599** a la luz de las argumentaciones presentadas a lo largo de este escrito, y en consecuencia conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la Solicitud de patente el 6 de Septiembre de 2011.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar los documentos tal como fueron enumerados en el literal (b) del punto (ii).

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

VI. DOMICILIO

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

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 120547

Bogotá D.C., Noviembre 25 de 2013 - 17:32:40

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	433567444	25/11/2013	15.030.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				\$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

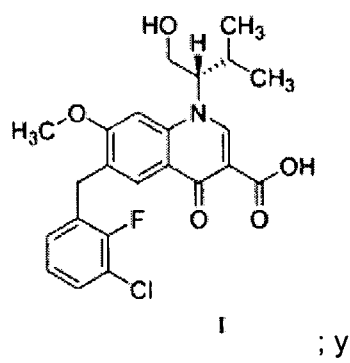
, Noviembre 25 de 2013 - 17:32:46

REIVINDICACIONES

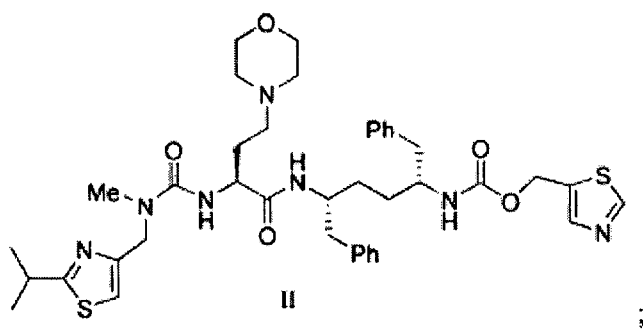
1. Una tableta que comprende una primera capa y una segunda capa en donde;

a) la primera capa comprende:

Elvitegravir:



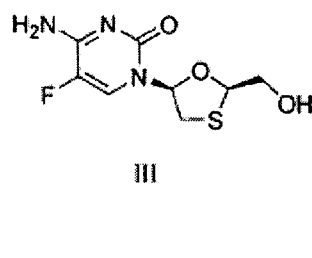
un compuesto de Formula II:



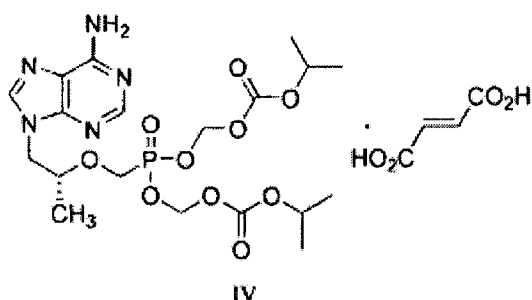
y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable; y

b) la segunda capa comprende:

Emtricitabina:



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 150mg $\pm$ 2% del compuesto de Formula II.

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

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

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

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

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

16. 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.

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

	Compuesto de Fórmula II	
	Formulación de 150mg	
Componentes	%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