

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-114720- -00015-0000

Fecha: 2014-04-01 16:43:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

REF: Expediente No. 11-114-720

TÍTULO SOLICITADO: “TABLETA DOBLE CAPA QUE COMPRENDE CUATRO COMPUESTOS ANTIRETROVIRALES”

PUBLICACIÓN: Gaceta 640 de 15/03/2012, N° de publicación 187

PRIORIDAD: US 61/150,652 de 06/02/2009

SOLICITANTE: GILEAD SCIENCES, INC.

APODERADO: ALICIA LLOREDA RICAURTE

**TRÁMITE: Remisión de Información
Pronunciamiento sobre el Recurso de Reposición
contra la Resolución 66599 de Noviembre 18 de
2013, por la cual se niega una patente de invención.**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, me permito pronunciarme sobre el Recurso de Reposición presentado por el solicitante contra la Resolución 66599 de noviembre 18 de 2013, por la cual se niega a la solicitud 11-114-720 el privilegio de patente de invención.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 11-114-720, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos que oportunamente he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo

en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO

El Recurso de Reposición contra la Resolución 66599 de Noviembre 18 de 2013 por la cual se niega a la solicitud 11-114-720 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada “**TABLETA DOBLE CAPA QUE COMPRENDE CUATRO COMPUESTOS ANTIRETROVIRALES**”, afirma:

Comentarios con relación a D1

El recurrente señala en su memorial que el documento D1 (WO2008103949, “*Modulators of pharmacokinetic properties of therapeutics*”, publicada el Agosto 28 de 2008) no revelaba ni sugería la combinación de antiretrovirales reclamada en el expediente denegado:

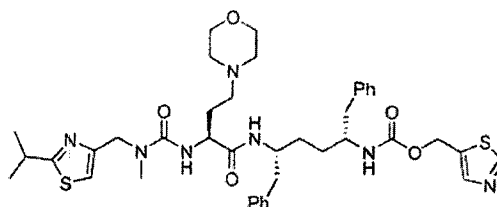
No hay nada en D1, que habría sugerido al experto en la materia proporcionar una tableta de combinación de dosis fija en la forma de un comprimido de dos capas con los compuestos elvitegravir y un compuesto de fórmula II en una capa y los compuestos emtricitabina y una sal de tenofovir disoproxil fumarato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

Frente a lo anterior, se pone de presente que el documento D1 contrario a la opinión del recurrente efectivamente sugiere una formulación que contiene los 4 compuestos reclamados (ver resumen), provee compuestos terapéuticos (como cobicistat), composiciones que los contienen y métodos de tratamiento, en donde, tanto las composiciones como los métodos pueden incluir AL MENOS un agente terapéutico adicional:

“The present application provides for a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, and/or ester thereof, compositions containing such compounds, therapeutic methods that include the administration of such compounds, and therapeutic methods and include the administration of such compounds with at least one additional therapeutic agent.” (Abstract, portada)

De otro lado, la reivindicación 20 revela el compuesto cobicistat de forma explícita:

20. A compound which is



or a pharmaceutically acceptable salt, ester, and/or solvate thereof.

Y la reivindicación 29, divulga un método en el cual se administra cobicistat y varios agentes terapéuticos adicionales como emtricitabina, tenofovir y Elvitegravir, veamos:

(2) said HIV non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase are selected from the group consisting of capravirine, emivirine, delaviridine, efavirenz, nevirapine, (+) calanolide A, etravirine, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, and RDEA806;

(3) said HIV nucleoside inhibitors of reverse transcriptase are selected from the group consisting of zidovudine, emtricitabine, didanosine, stavudine, zalcitabine, lamivudine, abacavir, amdoxovir, elvucitabine, alovudine, MIV-210, racivir ($\pm$ -FTC), D-d4FC, phosphazide, fozivudine tidoxil, apricitibine (AVX754), amdoxovir, KP-1461, and fosalvudine tidoxil (formerly HDP 99.0003);

(4) said HIV nucleotide inhibitors of reverse transcriptase are selected from the group consisting of tenofovir disoproxil fumarate, GS-9131, and adefovir dipivoxil;

(5) said HIV integrase inhibitors are selected from the group consisting of curcumin, derivatives of curcumin, derivatives of curcumin, chicoric acid, derivatives of chicoric acid, 3,5-dicaffeoylquinic acid, derivatives of 3,5-dicaffeoylquinic acid, aurintricarboxylic acid, derivatives of aurintricarboxylic acid, caffeic acid phenethyl ester, derivatives of caffeic acid phenethyl ester, tyrphostin, derivatives of tyrphostin, quercetin, derivatives of quercetin, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, and BA 011;

(6) said gp41 inhibitor are selected from the group consisting of enfuvirtide, sifuvirtide, FB006M, and TRI-1144;

(7) said CXCR4 inhibitor is AMD-070;

(8) said entry inhibitor is SP01A;

(9) said gp120 inhibitor is BMS-488043 or Block.Aide/ CR;

(10) said G6PD and NADH-oxidase inhibitor is immunitin;

Aunque la reivindicación 29 se refiere a un método de tratamiento, claramente sugiere a un técnico medio interesado en proporcionar formas farmacéuticas con

más de un activo en combinación para el tratamiento de VIH y la combinación de sustancias como las mencionadas.

Por lo tanto, se ha demostrado que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la materia reclamada por la solicitud de patente denegada y sugiere a un técnico medio la combinación entre cobicistat y otros antivirales como los reclamados.

Por otro lado, el señor recurrente señala que el Examinador falla en justificar las siguientes preguntas con relación a D1:

- 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?

Frente a estas preguntas deseamos poner que presente que la combinación de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ya era conocida en el campo técnico de combinaciones de medicamentos antivirales para el tratamiento del SIDA (Priority NDA and BLA Approvals in 2004, FDA¹) siendo parte de GILEAD SCIENCES:

Proprietary Name	Established Name	Applicant	Approval Date	Indication
Truvada	Emtricitabine; Tenofovir Disoproxil Fumarate	Gilead Sciences	02-Aug-04	Truvada is indicated in combination with other antiretroviral agents (such as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors or protease inhibitors) for the treatment of HIV-1 infection in adults.

Por lo tanto, el técnico medianamente versado en la materia bajo sus conocimientos normales, si había sido sugerido acerca de la combinación de emtricitabina + tenofovir DF ya que como la misma indicación de la FDA lo dice, estos podrían usarse junto con otros activos.

1

<http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/drugandbiologicapprovalreports/ucm051209.htm>

Por su parte, el documento D1 revela que los inhibidores de la monooxigenasa P450 del citocromo pueden ser útiles para aumentar la efectividad de medicamentos antiretrovirales, mientras minimizan la posibilidad de obtener resistencia viral, especialmente contra inhibidores de la proteasa, como se puede ver a continuación (p. 2):

While certain drugs are known to inhibit cytochrome P450 enzymes, more and/or improved inhibitors for cytochrome P450 monooxygenase are desirable. Particularly, it would be desirable to have cytochrome P450 monooxygenase inhibitors which do not have appreciable biological activity other than cytochrome P450 inhibition. Such inhibitors can be useful for minimizing undesirable biological activity, e.g., side effects. In addition, it would be desirable to have P450 monooxygenase inhibitors that lack significant or have a reduced level of protease inhibitor activity. Such inhibitors could be useful for enhancing the effectiveness of antiretroviral drugs, while minimizing the possibility of eliciting viral resistance, especially against protease inhibitors.

Y como ya se había visto anteriormente, en la reivindicación 29 ya se mencionaba la posibilidad de incluir la mezcla reclamada.

Adicionalmente, en el campo técnico de interés, ya se conocía que el cobicistat (GS 9350) podía usarse para mejorar la farmacocinética de compuestos como el elvitegravir:

“Jueves, 19 de febrero de 2009 (...)Un agente potenciador se utiliza para aumentar los niveles sanguíneos de determinados antirretrovirales prescritos para el tratamiento de la infección del VIH. Gilead está desarrollando el GS 9350 con el fin de permitir la dosificación una vez al día de elvitegravir, el cual está siendo actualmente evaluado en combinación con inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, en comparación con raltegravir administrado dos veces al día, en un ensayo clínico de Fase III en pacientes VIH pretratados.”²

Por estas razones la combinación era derivable de lo conocido en el estado del arte.

En cuanto a la elaboración de una tableta bicapa, se considera que es un concepto básico para el técnico medianamente versada en la materia, tal y como lo mencionaba en Examinador: D2 divulgaba (p. 274, ln. 21 – 38), la obtención de tabletas bicapa e ilustra sus ventajas como la separación de posibles incompatibilidades o modificar la liberación de algunos fármacos.

² <http://noticiadesalud.blogspot.com/2009/02/gilead-presenta-el-gs-9350-un-nuevo.html>, consultado el 31 de mar. de 2014

Concluye el recurrente que:

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.

De acuerdo con lo anterior, debemos recordar que el papel del Examinador es situarse en la fecha anterior a la fecha de prioridad, para la cual ya se conocía la combinación emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, Truvada® (2004); D1 ya revelaba la posibilidad de combinar a cobicistat más otros agentes activos como elvitegravir, emtricitabina y tenofovir; y D2 ya mostraba la forma de realizar tabletas bicapa para evitar incompatibilidades.

Comentarios en relación con D2

El recurrente menciona que D2 nada decía en relación con los compuestos que quedaban en cada capa:

- 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.

Sin embargo, desde 2004 la FDA había aprobado la combinación emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, y por lo tanto, el técnico medianamente versado habría unido estos en una sola capa del comprimido bicapa.

En relación con D1 y D2, el recurrente menciona que no revela lo siguiente:

- 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.

Sin embargo, en el campo técnico de formulaciones farmacéuticas es sabido que las combinaciones de medicamentos pueden ser inestables y generar problemas en la forma farmacéutica final. Por lo tanto, es común emplear soluciones como los comprimidos bicapa; en el caso particular que nos atañe, dado que la

combinación emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ya era conocida, quedarían los otros 2 activos como candidatos a ser incluidos en la otra capa. De esta forma, la mejora en la estabilidad y la biodisponibilidad de los compuestos era obvia al emplear un comprimido bicapa.

Efecto técnico alegado por el solicitante

El recurrente menciona que las tabletas reivindicadas presentan ventajas sorprendentes que no podrían ser predichas por el experto medio, como el aumento de la AUC_{tau} y C_{max} para el compuesto cobicistat:

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} .

(...)

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.

Frente a esto, se pone de presente que cobicistat -también denominado **GS 9350**- ya era conocido en el estado del arte en fecha previa a la prioridad reivindicada por la solicitud denegada, como un agente mejorador de la farmacocinética de antivirales como el Elvitegravir. Veamos:

"Jueves, 19 de febrero de 2009

Gilead presenta el GS 9350, un nuevo fármaco potenciador
Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD) ha presentado los datos preclínicos y los resultados de dos estudios en Fase I del fármaco potenciador GS 9350. Este agente aumenta los niveles sanguíneos y permite una dosis diaria de ciertos medicamentos, incluyendo el inhibidor de la integrasa en desarrollo, elvitegravir, de Gilead. Los datos demuestran que el GS 9350 tiene una importante y selectiva capacidad potenciadora, no tiene actividad anti-VIH y posee propiedades biológicas in vitro diferenciadoras en comparación con ritonavir, en la actualidad el único fármaco utilizado para impulsar determinados tratamientos para el VIH, incluidos los inhibidores de la proteasa. Los resultados del estudio también muestran que el GS 9350 potencia, de manera efectiva, a elvitegravir, cuando ambos fármacos se administran como parte de un único comprimido de dosis fija que incluye también Truvada® (200 mg de emtricitabina y tenofovir disoproxil fumarato 300 mg). Estos datos han sido presentados durante una sesión oral en la 16^a Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI) en

Montreal.”³

Por lo tanto, **no se considera que lo mencionado por el solicitante como: el aumento de los parámetros AUC y Cmax sea sorprendente o inesperado** en vista de la información disponible sobre el mencionado compuesto. Dado que el cobicistat es un mejorador de la farmacocinética de un antiviral (p.ej. elvitegravir), es obvio que su presencia permita usar una cantidad menor de elvitegravir como se menciona en el recurso:

- 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.

Agrega el recurrente:

Los datos en los Ejemplos muestran que la C_{max} , C_{24h} y AUC_{24h} 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.

Frente a lo anterior, se desea poner de presente que los mejoradores farmacocinéticos son importantes en el tratamiento de SIDA, pues ayudan a disminuir las dosis de antitretrovirales, en el caso del GS 9350, puede ayudar a disminuir las dosis de elvitegravir, emtricitabina y tenofovir:

“February 9, 2009

**GS 9350 and SPI-452: Emerging Alternatives to Norvir Boosting
by Tim Horn**

(...)

Gilead is developing GS 9350 primarily to boost blood levels of its experimental integrase inhibitor elvitegravir. Currently, elvitegravir must be taken twice a day; GS 9350 may allow for once-daily dosing. Gilead also plans to initiate studies of a four-in-one drug containing GS 9350-boosted elvitegravir plus emtricitabine (Emtriva)

³ <http://noticiadesalud.blogspot.com/2009/02/gilead-presenta-el-gs-9350-un-nuevo.html>, consultado el 31 de mar. de 2014

and tenofovir (Viread). It is not clear whether Gilead plans to study GS 9350 as a stand-alone agent for use in combination with non-Gilead ARVs. (...)

GS-9350 Phase I Studies

Results from the Phase I studies of GS 9350 were reported by Brian Kearney, PhD, of Gilead Sciences. (...)

The 100 and 200 mg GS 9350 doses slowed the metabolism of midazolam by about 95 percent—on par with what is typically seen with Norvir.

Kearney also reported that both single and multiple doses of GS 9350 were well tolerated.

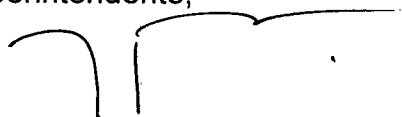
GS-236-0101, involving 33 HIV-negative study volunteers, explored safety and drug levels using fixed-dose tablets containing GS 9350, elvitegravir, emtricitabine and tenofovir. One version of the tablet contained 100 mg GS 9350; another contained 150 mg GS 9350. Both combination tablets were compared with a regimen containing Norvir-boosted elvitegravir plus Truvada (emtricitabine/tenofovir).

The combination tablet containing 150 mg GS 9350 resulted in elvitegravir blood levels comparable to Norvir-boosted elvitegravir. The study also verified that blood levels of tenofovir and emtricitabine were satisfactory.”⁴

En consecuencia, la solicitud denegada referente a una **tableta doble capa que comprende** elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tefonovir, carece de no solo de **nivel inventivo**, sino que también de **novedad** en vista de la información disponible para una persona versada en la materia con intenciones de proveer composiciones más seguras y efectivas para los pacientes de VIH, que ya revelaba las tabletas con elvitegravir, cobicistat, emtricitabina y tefonovir.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que el Despacho decrete además de la ratificación de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.

⁴ http://www.aidsmeds.com/articles/gilead_sequoia_booster_1667_16072.shtml, consultado el 31 de mar. de 2014