

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-145588-00007-0000

Fecha: 2013-04-11 16:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-JANSSEN PRODUCTS, L.P. y MEDIVIR AB.-Solicitud de Patente de
Invencción en Fase Nacional PCT para "NUCLEÓSIDOS ESPIRO
OXETÁNICOS URACÍLICOS".-Clase C07H 19/06.-Expediente número
11-145.588.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista el 15 de Enero de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **149**, en relación con reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, claridad del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO.**

Con respecto a la reivindicación 12, el Señor Examinador resalta que esta no es patentable, dado que se refiere a un uso.

En este sentido me permito señalar que, acatando esta objeción, el solicitante ha modificado la nueva reivindicación 11 (la cual corresponde a la reivindicación 12 actualmente presentada), de tal manera que no hace referencia a un uso y se ajusta completamente a los requerimientos del Artículo 14 de la Decisión Andina 486 de 2000.

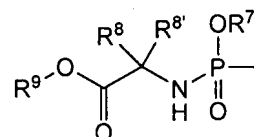
4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador señala que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado carece de sustento y que además no sería claro, toda vez que emplea términos muy generales, los cuales no permiten determinar el alcance de la invención.

A este respecto me permito manifestar que, tomando en consideración estas objeciones, es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, de manera que este se refiera a realizaciones preferidas de la invención en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En conexión con las mencionadas modificaciones, me permito resaltar que estas de ninguna manera se constituye en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como única finalidad definir más claramente la invención en concordancia con las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación.

- **Reivindicación 1**. Se ha modificado de manera tal, que el alcance de la invención queda **significativamente restringido**, dichas modificaciones están soportadas en las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas e incluyen:



- La restricción del radical R4 a un grupo de la fórmula
- Y la limitación del radical R7 a un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con halo o con uno o dos grupos alquilo C1-C6; o a un grupo naftilo o indolilo,
- **Reivindicaciones 2 y 3**. han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 1 y 4 (Nuevas reivindicaciones 1 y 2)**. Se ha eliminado el término "opcionalmente sustituido", y se ha incluido el término "no sustituido(a) o sustituido(a)".
- **Reivindicaciones 4 a 10 (Nuevas reivindicaciones 2 a 8)**. Corresponden a las actualmente presentadas, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Nueva Reivindicación 9**. Ha sido adicionada, de manera que presenta el compuesto específico 12a; dicha reivindicación presenta sustento en la reivindicación 10 actualmente presentada;

- **Reivindicación 11 (Nueva reivindicación 10).** Corresponde a la actualmente presentada, cuya dependencia ha sido ajustada a la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 12 (Nueva reivindicación 11).** Ha sido modificada como se estableció en el numeral 3 del presente memorial.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **11 reivindicaciones**, las cuales se refieren a realizaciones preferidas de la invención que cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Además, respecto a la objeción del señor Examinador en cuanto a que la composición farmacéutica de la reivindicación 11 (Nueva reivindicación 10) debe mencionar sus elementos y proporciones, me permito señalar que, el objeto de la presente solicitud es un nuevo tipo de compuestos, y por lo tanto quiero amablemente destacar que el Instructivo para Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad de la SIC menciona que: *"si el objeto de la solicitud es un nuevo compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque "la solución aportada por la invención", es decir el objeto de la invención es "el nuevo compuesto" y la persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus conocimientos generales";* y por lo tanto no es necesario que se especifique dicha composición con sus respectivas proporciones como parte de las realizaciones preferidas por el solicitante. Sin embargo, es importante mencionar que en la pág. 19, líneas 3 a 11 del capítulo descriptivo se hace referencia a una composición de los compuestos de la invención.

En conexión con lo anterior, solicito amablemente sea retirada la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD.**

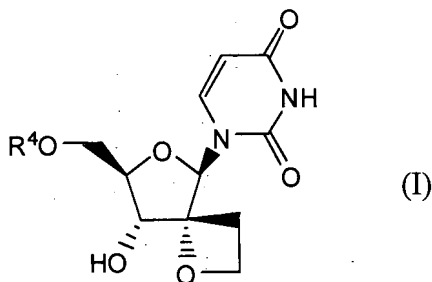
De otro lado, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 12 de la presente invención carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos: **2'-Spiro ribo- and**

arabinonucleosides: synthesis, molecular modelling and incorporation into oligodeoxynucleotides (D1) y WO2007020193 (D2).

En respuesta a lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión es inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

5.1 Consideraciones acerca de la solicitud de patente en cuestión.

La solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger compuestos de fórmula I, derivados de 1-(8-hidroxi-7-(hidroxi-metil)-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-5-il)pirimidina-2,4-diona, los cuales son inhibidores del VHC con propiedades útiles relacionadas con uno o más de los siguientes parámetros: eficacia antiviral, perfil favorable de desarrollo de la resistencia, falta de toxicidad y genotoxicidad, farmacocinética y farmacodinámica favorables y facilidad para la formulación y administración (Ver: pág. 3, líneas 25 a 29 y pág. 4, línea 1):



Tal y como se mostró mediante los ensayos biológicos, los compuestos de fórmula I, mostraron ser altamente potentes en la inhibición de los replicones del VHC, presentando unos valores de EC₅₀ muy bajos comprendidos entre 0.44 y 17.8 µM (a excepción de los compuestos 12e, 12h y 12i), y además mostraron tener baja citotoxicidad al arrojar unos resultados de citotoxicidad con valores de CC₅₀ mayores de 98 µM. Tal y como se puede observar en la siguiente tabla (Pág. 39, Tabla):

Número de Compuesto	EC ₅₀ (µM) (VHC)	CC ₅₀ (µM) (Huh-7)
12a	3,4	>98
12b	3,7	>98
12c	5,6	>98
12d	5,5	>98
12e	23,4	>98
12f	8,7	18,7

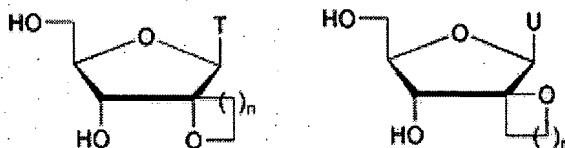
12g	17,8	>98
12h	79,64	>88
12i	>96	>98
12j	0,7	>98
12k	2,0	>98
12l	0,44	>98
12m	7,17	>98

Así mismo, los ensayos biológicos también permitieron establecer que los compuestos de la invención carecen de actividad contra otros virus, en particular contra el VIH, tal como se puede observar en la siguiente tabla (Pág. 39, Tabla) en donde los valores de EC₅₀ mayores de 98 μ M muestran que no se produce la inhibición de replicones del VIH, lo cual indica que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones como la del VHC en pacientes infectados con VIH, ya que generalmente el tratamiento de dichos pacientes con un inhibidor del VHC también inhibe el VIH lo cual puede conducir a la aparición de cepas resistentes del VIH.

Número de Compuesto	EC ₅₀ (μ M) (VIH)	CC ₅₀ (μ M) (MT4)
12a	>98	>98
12b	>98	>98
12c	>98	>98
12d	>98	>98
12e	>98	>98
12f	>98	1,3
12g	>98	>98
12h	>98	>98
12i	>98	>98
12j	>98	>98
12k	>76,9	>98
12l	>98	>98
12m	>98	>98

5.2 Consideraciones acerca del documento D1.

Por su parte el documento D1 hace referencia a moléculas de ribosa 2 espiro sustituidas de las siguientes fórmulas.

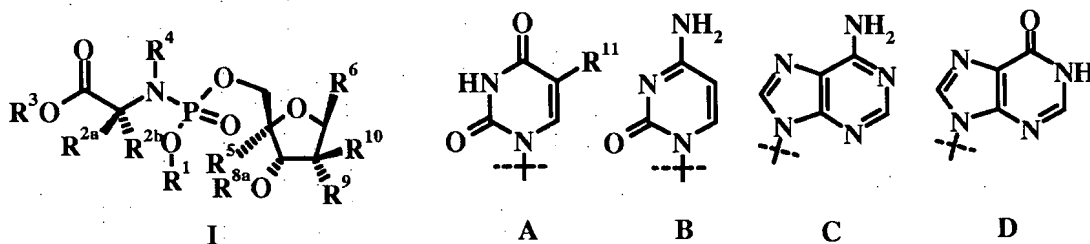


$n = 1 \text{ and } 2$

El documento D1 claramente establece que dichos **2' espiro nucleósidos NO son activos contra el virus del VIH** (Pág. 3519).

5.3 Consideraciones acerca del documento D2.

De otro lado, el documento D2 hace referencia a compuestos de fórmula I, los cuales inhiben la polimerasa de HCV (Reivindicaciones 1 a 15).



Realizando una atenta lectura del documento D2, se puede establecer que en ninguna parte del mismo se menciona una spiro sustitución de la ribosa del nucleósido.

5.4 Diferencias entre la solicitud en cuestión y la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En el examen realizado, el Señor Examinador asegura que una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo los profármacos de nucleósidos anti-HCV divulgados en el documento D2 estaría motivada a formar un profármaco con el nucleósido de uracilo divulgado en el documento D1.

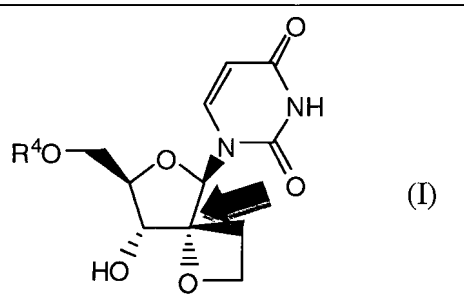
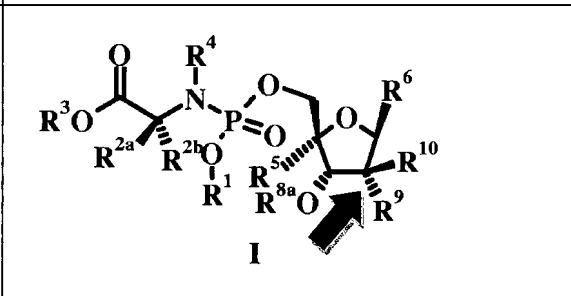
Sin embargo, con referencia a dicha afirmación, me permito amablemente llamar la atención del señor Examinador hacia los siguientes argumentos técnicos que demuestran que **NO** existe motivación alguna para que a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 el solicitante pueda lograr obtener los compuestos de la invención,

• En primer lugar, y como consecuencia de una atenta revisión del documento D1 se puede establecer que en ninguna parte se encuentran divulgados y tampoco se sugieren los compuestos específicos que se reclaman, es decir fosforamidatos de derivados de 1-(8-hidroxi-7-(hidroxi-metil)-1,6-dioxaspiro[3.4]octan-5-il)pirimidina-2,4-diona, y mucho menos se hace referencia a su conformación estereoquímica.

Además, el documento D1 **claramente establece que los 2' espiro nucleósidos obtenidos NO son activos contra el virus del VIH** (Pág. 3519). Según dicha enseñanza, una persona versada en la materia cuyo objetivo es desarrollar un nucleósido antiviral, de ninguna manera habría estado motivada a sustituir en 2 espiro a la ribosa del nucleósido, conociendo que previamente se había establecido que con este tipo de sustitución no se obtenía ninguna actividad frente al virus del VIH, es decir, para dicha persona **no sería obvio que al no ser un inhibidor de VIH si lo fuera para el HCV.**

• En conexión con lo anterior, sin haber sido determinada una actividad contra HCV, no es obvio fosforilar dichos compuestos para formar un profármaco como el divulgado en el documento D2, tal y como lo señala el señor Examinador.

Adicionalmente, y con el fin de que no quede duda de que el documento D2 no enseña ni sugiere los compuestos de la invención, es importante resaltar que la anterioridad en ninguna parte hace referencia a nucleósidos en los que la ribosa se encuentra 2 espirosustituida.

Compuestos de la invención 2 espirosustituidos	Compuestos del documento D2 en donde nunca se hace referencia a una spiro sustitución en R9
 (I)	 I

Por lo tanto, y teniendo claro que los compuestos de la invención no pudieron derivarse de las enseñanzas de D1 y D2, es importante resaltar que tal y como se mostró mediante los ensayos biológicos, los compuestos de fórmula I, mostraron ser **altamente potentes en la inhibición de los replicones del VHC**, presentando unos valores de EC50 muy bajos comprendidos entre 0.44 y 17.8 μM (a excepción

de los compuestos 12e, 12h y 12i), y además mostraron tener baja citotoxicidad al arrojar unos resultados de citotoxicidad con valores de CC50 mayores de 98 μ M. Tal y como se puede observar en la tabla detallada en el numeral 5.1.

De igual manera, los ensayos biológicos también permitieron establecer que los compuestos de la invención carecen de actividad contra otros virus, en particular contra el VIH, tal como se puede observar en la tabla detallada en el numeral 5.1 en donde los valores de EC50 mayores de 98 μ M muestran que no se produce la inhibición de replicones del VIH, lo cual indica que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de infecciones como la del VHC en pacientes infectados con VIH, ya que generalmente el tratamiento de dichos pacientes con un inhibidor del VHC también inhibe el VIH lo cual puede conducir a la aparición de cepas resistentes del VIH.

Adicionalmente, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a los compuestos de la fórmula I, sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionado partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2, y agrupándolas de una manera particular y modificándolas de manera que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dicha agrupación y modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

5.5 La evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente en la Comunidad Andina.

Finalmente, dentro del contexto de lo discutido a lo largo del presente memorial me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la

Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

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

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

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

De dicho señalamiento es claro que dentro de la Comunidad Andina, para que un documento afecte el nivel inventivo de una solicitud de patente el objeto de dicha solicitud debe ser derivable de manera evidente a partir de las enseñanzas del arte previo, y dicho documento debe brindar una motivación y guía suficientes que conduzcan inevitablemente a obtener la invención.

En vista de lo anterior, dado que a partir de las enseñanzas del documento D1 en combinación con el documento D2 no "salta a la vista de manera clara y directa" los compuestos que son objeto de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dicho documento de qué moléculas con las características estructurales particulares de las reclamadas por la solicitud en estudio tendrían una actividad inhibitoria de la replicación de VHC, es claro que la solicitud en estudio es a todas luces inventiva con respecto al estado del arte más próximo.

6. **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 nivel inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio, resulta completamente claro que se han superado las objeciones

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

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

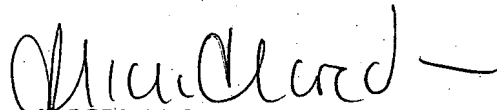
expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por **11** reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado;
- (ii) Recibo número 13-0029803, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causa la reivindicación **11** presentada junto con este memorial.

8. 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,

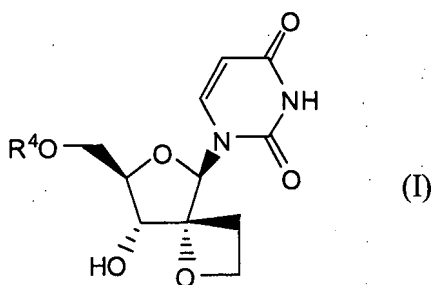

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

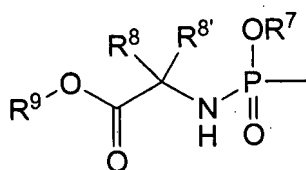
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 incluyendo cualquier estereoisómero posible del mismo, en donde:

R^4 es un grupo de fórmula



R^7 es fenilo, no sustituido o sustituido con halo o con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo o indolilo;

R^8 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo;

$R^{8'}$ es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , bencilo, o fenilo; o

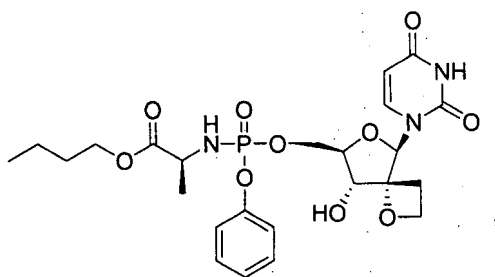
R^8 y $R^{8'}$ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_7 ;

R^9 es alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , o fenil-alquilo C_1-C_6 , en donde la porción fenilo en el fenilo o en el fenil-alquilo C_1-C_6 está no sustituida o sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , amino, mono- y dialquilamino C_1-C_6 ;

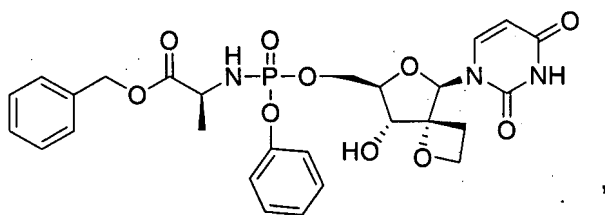
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^7 es fenilo, no sustituido o sustituido con halo, o con dos grupos alquilo C_1-C_6 , o R^7 es naftilo.

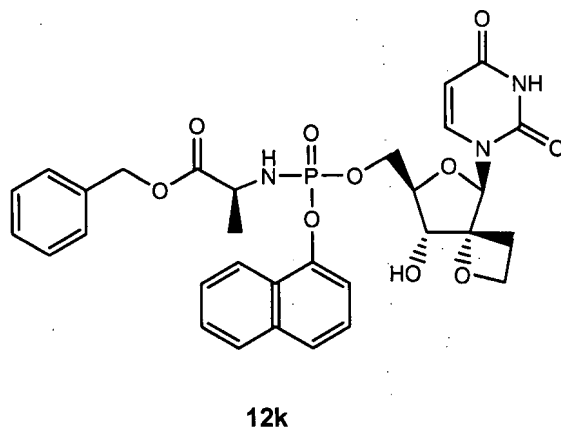
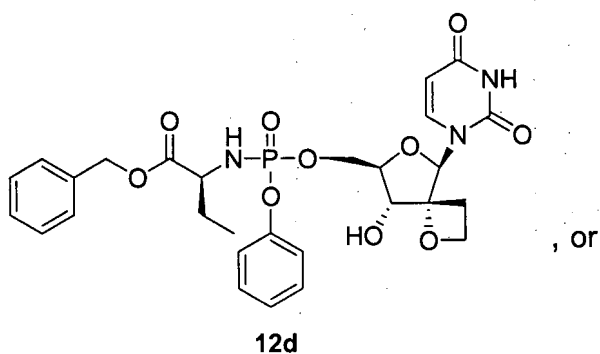
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R^7 es fenilo o naftilo.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, en donde R^8 es hidrógeno, y R^8 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .
- 5
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1–4, en donde R^8 es hidrógeno y R^8 es metilo o etilo.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en
- 10 donde R^9 es alquilo C_1-C_6 o bencilo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en donde R^9 es n.butilo o bencilo.
- 15
8. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el compuesto de fórmula I es:



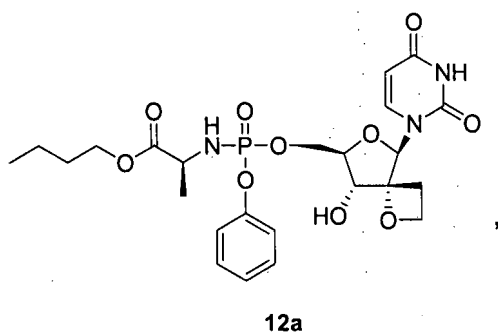
12a



12c



9. Un compuesto según la reivindicación 1 en donde el compuesto de
5 fórmula I es:



10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz
10 como antiviral de un compuesto de fórmula I tal como se define en cualquiera de
las reivindicaciones 1–9 y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1–9, el cual es
un inhibidor del VHC.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0029803
		Bogotá D.C., Abril 02 de 2013 - 08:35:01

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	196841120	01/04/2013	10.866.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	30.000.00 30.000.00
			\$30.000.00
			=====

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-145588- -00007-0000

Fecha: 2013-04-11 16:40:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

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

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

, Abril 2 de 2013 - 08:35:06