

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del
artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 11 de abril de 2012, con el N° 12-059496-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Bristol-Myers Squibb Company, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR ESPECÍFICO DE NS5A DEL HCV E INHIBIDOR DE PROTEASA NS3 DEL HCV", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/051898 del 8 de octubre de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 643 del 30 de abril de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12-059496-00001-0000 del 04 de octubre de 2012, presentó nuevas reivindicaciones 1 a 9 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

CUARTO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 236, notificado por fijación en lista el 21 de enero de 2014, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

QUINTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12-059496-00004-0000 del 14 de abril de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.

SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

6.1. Objeto de la invención.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

El problema técnico consiste en la necesidad de desarrollar terapias de combinación de inhibidores de HCV para generar una respuesta viral sostenida, disminuir la resistencia y el rebote viral pos-tratamiento en pacientes infectados con HCV. Para resolver este problema técnico se proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor HCV específico de fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasa NS3 del HCV específico de fórmula (II) y un portador farmacéuticamente aceptable.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2009085659	“Crystalline forms of n-(tertbutoxycarbonyl)-3-methyl-l-valyl-(4R)-4-((7-chloro-4-methoxy-1-isoquinolinyloxy)-n-((1R,2S)-1-((cyclopropylsulfonyl)carbamoyl)-2-vinylcyclopropyl)-lprolinamide”	09/Julio/2009
D2	WO2009020828	“Crystalline form of methyl ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-(2-((2S)-1-((2S)-2-(methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1H-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1Himidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt”	12/Febrero/2009

El documento D1¹ divulga las formas cristalinas del compuesto de fórmula (II) útil en la inhibición de NS3/4A para el tratamiento del HCV (Pág. 1, Líneas 10 a 16), composiciones del mismo (Pag. 16, Líneas 3 a 27) y combinaciones con otros agentes tales como interferones, rivabirina, amantadina, inhibidores de helicasa, de polimerasa, entre otros (Pag. 17, Líneas 29 a 33), específicamente divulga la combinación con un inhibidor de replicasa NS5B, interferón α , interferón β , interferón α PEGilado, interferón α 2b/ribavirina, entre otros (Pág. 18, Tabla 1). Asimismo, D1 señala que las combinaciones del compuesto de fórmula

1 [] [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090709&CC=WO&NR=2009085659A1&KC=A1)
DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20090709&CC=WO&NR=2009085659A1&KC=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

(II) con otros agentes pueden resultar en una combinación sinérgica, es decir, en un mayor efecto que cuando se administran los agentes separadamente (Pág. 11, Líneas 1 a 7).

El documento D2² divulga las formas cristalinas del compuesto de formula (I) útil en la inhibición de NS5A para el tratamiento del HCV (Pág. 1, Líneas 12 a 18), composiciones del mismo (Pág. 13, Líneas 1 a 32) y combinaciones con otros agentes tales como interferones, rivabirina, amantadina, otros inhibidores NS5A, inhibidores de proteasa, helicasa, de polimerasa, entre otros (Pág. 15, Líneas 3 a 14), específicamente divulga la combinación con un inhibidor de serina proteasa NS3, inhibidor de replicasa NS5B, rivabirina, interferón α , interferón β , interferón α PEGilado, interferón α 2b/ribavirina, entre otros (Pág. 15 a Pág. 21, Tabla 1). Asimismo, D2 señala que las combinaciones del compuesto de formula (II) con otros agentes pueden resultar en una combinación sinérgica, es decir, en un mayor efecto que cuando se administran los agentes separadamente (Pág. 8, Líneas 15 a 24).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 7 se refiere a: *“Una composición de conformidad con la reivindicación 1 caracterizada porque además comprende uno o dos compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV...”* (Ver página 5 del radicado N° 12-059496-00001-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 7, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

2 [] http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009020828A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090212&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

Características esenciales	D1	D2
Una composición que comprende:	Una composición que comprende:	Una composición que comprende:
Una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor HCV específico de formula (I) o una sal del mismo	No menciona	un inhibidor de NS5A para el tratamiento del HCV de formula (I) (Pág. 1, Líneas 12 a 18)
una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasa NS3 del HCV específico de formula (II) o una sal del mismo	un inhibidor de NS3/4A para el tratamiento del HCV de formula (II) (Pág. 1, Líneas 10 a 16)	un inhibidor de serina proteasa NS3 de HCV, tal como telaprevir (Pág. 17, Tabla 1)
uno o dos compuestos adicionales con actividad anti-HCV donde al menos uno de los compuestos es un interferón o ribavirina	Interferón α 2b y ribavirina (Pág. 18, Tabla 1)	No menciona
y un portador farmacéuticamente aceptable.	Un portador aceptable (Pág. 18, Líneas 5 a 9)	Un portador aceptable (Pág. 15, Líneas 15 a 19)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 7 porque el documento D1 divulga el compuesto de formula (II) un inhibidor de NS3/4A para el tratamiento del HCV (Pág. 1, Líneas 10 a 16) y composiciones del mismo. Específicamente D1 divulga la combinación con interferón α 2b/ribavirina, entre otros (Pág. 18, Tabla 1).

Por su parte, el documento D2 divulga combinaciones y composiciones del compuesto de formula (I) un inhibidor de NS5A útil en el tratamiento del HCV (Pág. 1, Líneas 12 a 18) y un inhibidor de serina proteasa NS3 de HCV, tal como telaprevir (Pág. 17, Tabla 1). D2 señala que las combinaciones del compuesto de formula (II) con el inhibidor de serina proteasa puede resultar en un efecto sinérgico en la actividad citotóxica frente al HCV por la combinación de los mecanismos de acción de los fármacos (Pág. 8, Líneas 15 a 24). Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D1 consisten en que D1 no enseña la incorporación de un inhibidor NS5A.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que D2 no enseña específicamente el inhibidor NS3 de formula (II) y la combinación concomitante con otros fármacos anti-HCV.

El efecto que se logra por el hecho de combinar el inhibidor NS5A de formula (I), un inhibidor NS3 de formula (II) y al menos un compuesto anti-HCV seleccionado de interferón o ribavirina es obtener una composición con actividad mejorada en la respuesta virológica rápida completa frente al HCV. Sin embargo, la solicitud carece de información que permita evidenciar una ventaja frente a las formulaciones de combinación propuestas en el estado de la técnica y para el ilimitado número de reivindicaciones reclamadas ya que no se define químicamente el agente que tiene actividad anti-HCV, según lo indicado en la reivindicación 7.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: como modificar una composición sinérgica de un inhibidor de NS3/4A de formula (II), interferón y ribavirina divulgada en D1 incorporando el inhibidor NS5A de formula (I) divulgado en la composición de D2, para obtener una composición con actividad sinérgica frente al HCV.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada contaba con la sugerencia o motivación razonable para modificar la composición sinérgica de un inhibidor de NS3/4A de formula (II), interferón y ribavirina divulgada en D1, incorporando el inhibidor NS5A de formula (I) divulgado en D2, por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 7 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) y puesto que las reivindicaciones 8 y 9 no incorporan elementos esenciales que la hagan inventiva, dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el citado requisito.

En respuesta a los requerimientos realizados por esta Superintendencia la sociedad solicitante argumenta que desde que se presentó la solicitud se obtuvieron datos línicos que muestran que casi la mitad de los pacientes a los que se les dio los dos componentes en la ausencia de interferón -alfa pegilado y ribavirina tenían una respuesta virológica completa a las 12 semanas, lo que significa que ellos no tenían HCV RNA detectable. En combinación con el interferón-alfa pegilado y ribavirina, el 90% de los pacientes demostraron este efecto. Estos datos claramente sustentan el nivel inventivo de la combinación reclamada. Adicionalmente, para sustentar el nivel inventivo se adjunta con este escrito un documento publicado en julio de 2012 que sustenta la patentabilidad de las combinaciones reclamadas. En la Figura 1 de la página 5233 se muestra que la combinación del tratamiento con daclatasvir (DCV) y asunaprevir (ASV) reduce el surgimiento de colonias resistentes. Específicamente, la figura 1 a muestra las células incubadas por 4 semanas con una combinación de DCV y ASV en combinación junto con estas conteniendo solamente un agente u otro agente. Se puede observar que el surgimiento de resistencia se reduce significativamente (tal como se muestra en las placas en la esquina inferior derecha) cuando los dos compuestos se administran juntos con relación a cuando cada agente se administra solo. No había expectativa de éxito de que esta combinación particular mostrara estos resultados haciéndola de esta forma inventiva. El éxito limitado hasta el momento de otras combinaciones (mi representada es la primera en presentar para todas las combinaciones orales, basado en terapia sin-IFN, sin-RBV) lo que demuestra además el nivel inventivo de esta combinación en particular.

En cuanto a los anteriores argumentos, esta Superintendencia se permite aclarar a la solicitante que los resultados presentados en el documento adjunto a la respuesta, evalúan el efecto de la combinación de los inhibidores de NS5A y NS3 junto con interferón alfa pegilado y Ribavirina, estos resultados no pueden extrapolarse al ilimitado número de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

formulaciones reivindicadas a través de la cláusula 7 de pliego reivindicatorio, toda vez que la misma se refiere a un indeterminado número de composiciones ya que no se define el alcance de la expresión “compuestos adicionales que tienen actividad anti-HCV”; por lo tanto, la solicitud abarca todos los compuestos conocidos y que puedan desarrollarse en el futuro que cumplan con dicha característica funcional. En consecuencia, es evidente que los resultados presentados por la solicitante en su respuesta (Pág. 10) no son representativos del indeterminado alcance de la solicitud y tampoco pueden ser extrapolados a composiciones diferentes a las allí ensayadas. Por otra parte, el estado de la técnica en su conjunto, representado en los documentos D1 y D2 sí proporcionan información suficiente para que la persona versada en la materia proponga las formulaciones alternativas como las que son objeto de la presente solicitud, toda vez que el documento D1 divulga el compuesto de formula (II) un inhibidor de NS3/4A para el tratamiento del HCV (Pág. 1, Líneas 10 a 16) y composiciones del mismo. Específicamente D1 divulga la combinación con interferón $\alpha 2b$ /ribavirina, entre otros (Pág. 18, Tabla 1), en consecuencia, la persona del oficio normalmente versada contaba con la sugerencia o motivación razonable para modificar la composición sinérgica de un inhibidor de NS3/4A de formula (II), interferón y ribavirina divulgada en D1, incorporando el inhibidor NS5A de formula (I) divulgado en D2.

En cuanto a los resultados presentados por la solicitante en la Pág. 10 de su respuesta, esta Oficina encuentra que los mismos no son sorprendentes o inesperados ya que se derivan de la actividad propia de cada uno de los componentes de la formulación sobre el virus de la hepatitis C, donde dichas actividades eran ampliamente conocidas en el arte previo y por lo tanto esta combinación no se encuentra inventiva. De igual modo, como se indicó en el examen de fondo, la solicitud carece de información que sustente el ilimitado número de formulaciones reivindicadas e igualmente carece de resultados que permita evidenciar un efecto técnico inesperado o sorprendente de las combinaciones propuestas en relación con las combinaciones conocidas en el estado de la técnica que comprenden el compuesto de fórmula (II), un inhibidor de NS3/4 A para el tratamiento del HCV junto con interferón $\alpha 2b$ /ribavirina. Igualmente, la reivindicación 7 no relaciona las concentraciones de los activos que permiten lograr el efecto deseado ya que es conocido que la modificación en concentraciones de los activos puede dar lugar a variaciones en las respuestas biológicas. Es importante aclarar que la invención reivindicada es solamente una adición de ciertos productos conocidos asociados que operan cada uno con su forma usual y los efectos técnicos parecen ser la suma de los de cada parte, es decir que frente a la ausencia de evidencia de efecto ventajoso de la materia reivindicada en todo su alcance, esta se considera tan solo una adición de características, por lo cual la invención por combinación no tiene nivel inventivo.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con lo expuesto, en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 6, cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de que trata el artículo 14 de la Decisión 486, por lo tanto hay lugar a conceder para ellas el privilegio de patente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

solicitado; así mismo, se niega el privilegio de patente para la(s) reivindicación(es) 7 a 9, por carecer de nivel inventivo como se explicó anteriormente.

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto concedido se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE ASUNAPREVIR Y DACLATASVIR PARA INHIBIR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C".

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE ASUNAPREVIR Y DACLATASVIR PARA INHIBIR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C "

Clasificación IPC: A61K31/4178 // 38/06 // 45/06; A61P31/12.

Reivindicación(es): 1 a 6 incluida(s) en el radicado bajo el N° 12-059496-00001-0000.

Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

Domicilio(s): Princeton, New Jersey, Estados Unidos de América.

Inventor(es): Julie A.Lemm, Stacey A.Voss, Min Gao, Susan E. Chaniewski, Amy K. Sheaffer, y Fiona McPhee.

Prioridad(es) N°: 61/250,648 **Fecha:** 12 de octubre de 2009 **País:** US.
12/899,840 7 de octubre de 2010 US.

Solicitud internacional N°: PCT/US2010/051898 **Fecha:** 8 de octubre de 2010.

Vigente desde: 8 de octubre de 2010 **Hasta:** 8 de octubre de 2030.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención solicitada para las reivindicaciones 7 a 9, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:35948

Por la cual se otorga parcialmente una patente de invención
CERTIFICADO

Rad. PCT/12-059496

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Bristol-Myers Squibb Company, advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 May 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, ALVARO.CORREA@BAKERMCKENZIE.COM

Elaboró: Emilse Cano Urrego
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández