SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 12-125014- -7 **FECHA**: 2014-06-12 14:31:20
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES **EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II **FOLIOS**: 15
ACT: 519 PRESENTACION

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 12-125014- -7
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 7005
Folios: 15

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/022401				
Fecha de Presentación Internacional	25/01/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado 12-125014-00000-0000	25/Julio/2012
Reivindicaciones:	Radicado 12-125014-00000-0000	25/Julio/2012
	Radicado 12-125014-00006-0000	05/Agosto/2013
Oposición:	Radicado 12-125014-00003-0000	Lafrancol S.A.S 27/Febrero/2013
Respuesta del solicitante:	Radicado 12-125014-00006-0000	05/Agosto/2013
Prioridad:	US 61/297,918 US 61/314,304	25/Enero/2010 16/Marzo/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

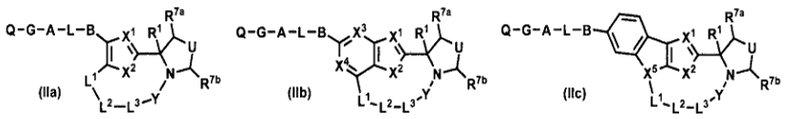
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones, por lo anterior se requiere a la solicitante que allegue el recibo de pago de las reivindicaciones adicionales. Con relación a la presente solicitud se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 de acuerdo al radicado 12-125014-00006-0000.

Título de la solicitud: “Inhibidores del virus de la hepatitis C”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar compuestos inhibidores de la función de la proteína NS5A codificada por el virus de la hepatitis C.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos macrocíclicos caracterizados por las formulas



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A01N 43/00.

4. De la solicitud de patente

Titulo

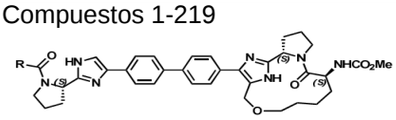
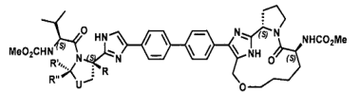
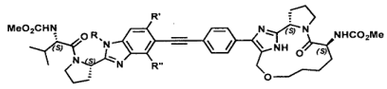
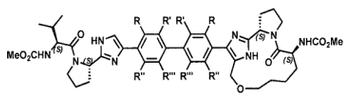
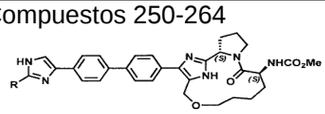
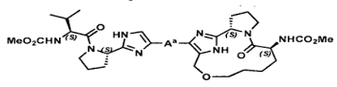
El título asignado a la presente solicitud es amplio comoquiera que los inhibidores del virus de la hepatitis comprenden una variedad de compuestos y mecanismos de acción diferentes, por lo cual a través del presente título no es posible identificar el objeto de la solicitud. Por lo anterior, se sugiere restringirlo e incluir las características técnicas esenciales de la invención.

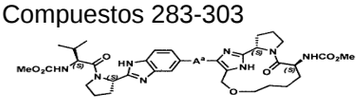
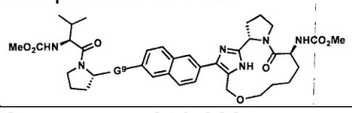
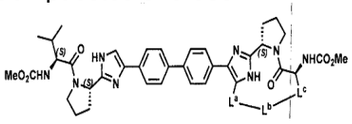
Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 y 14 no son claras porque reclaman una estructura química de forma A-B-C-D que representa hipervariabilidad, es decir, las posibles definiciones son infinitas. Lo anterior, constituye una falta de unidad a priori, por esto se sugiere restringir las fórmulas generales (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), (IVa), (IVb) y (IVc).

Las reivindicaciones 1-2, 4-8 y 14 no son claras porque la utilización del término “opcionalmente” precediendo una característica, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término concreto.

La reivindicación 9 no es clara porque hace referencia al capítulo descriptivo según la expresión “*Compuestos* (…)”. Además, está repitiendo la información contenida en las tablas 1-12 (Págs. 110-121) reclamando a partir de las estructuras:

Estructura	# Posibles reemplazos reclamados
Compuestos 1-219 	R=219 reemplazos
Compuestos 220-229 	-R=10 reemplazos -R´=10 reemplazos -R´´=10 reemplazos -U=10 reemplazos
Compuestos 230-238 	-R=10 reemplazos -R´=10 reemplazos -R´´=10 reemplazos
Compuestos 240-249 	-R=10 reemplazos -R´=10 reemplazos -R´´=10 reemplazos -R´´´=10 reemplazos
Compuestos 250-264 	-R=15 reemplazos
Compuestos 265-282 	Aa=12 reemplazos

Compuestos 283-303 	Aa=21 reemplazos
Compuestos 304-315 	Gg=12 reemplazos
Compuestos 316-333 	La-Lb-Lc=18 reemplazos

Por lo anterior, se sugiere eliminar la expresión “Compuestos (…)” y sólo reclamar los reemplazos sustentados que fueron probados a través de ejemplos concretos, caracterizándolos a los compuestos específicos por su estructura química o por su nombre IUPAC.

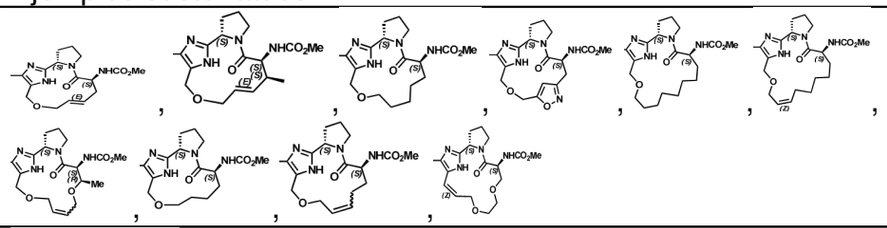
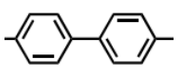
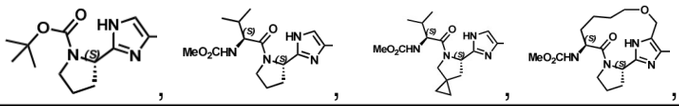
Las reivindicaciones 10-13 reclaman una composición farmacéutica que incluye alguno de los compuestos derivados de la reivindicación 1, el cual puede encontrarse sólo o combinado con otros ingredientes activos incorporados en la composición. Sin embargo, dentro del capítulo descriptivo no se definen ejemplos concretos de una formulación que los incluya, estableciendo sus proporciones junto con la participación de excipientes de formulación específicos. Tampoco se sustenta la sinergia que se presenta al combinar compuestos derivados de la fórmula (I) con otros ingredientes útiles en el tratamiento de la hepatitis C. Por lo anterior, se sugiere eliminar dichas cláusulas.

La reivindicación 14 reclama el cierre del anillo se puede llevar a través de los mecanismos de Diels-Alder, lactonización, aminación reductiva, oximación y formación de carbamatos o ureas. Sin embargo, las reivindicaciones deben por si solas definir sus características, por lo cual no deben hacer referenciar métodos o procedimientos conocidos en el estado de la técnica, sino por el contrario definir de formas específica, clara y sustentada su aplicación en el método de obtención reclamado. Por lo anterior, se sugiere establecer el mecanismo de cierre utilizado indicando sus etapas y condiciones.

Además, la reivindicación 14 incluye el término inglés “capping”, el cual debe ser traducido al castellano idioma oficial en Colombia.

Las reivindicaciones 1-9 y 14 no son concisas porque las definiciones de Q-G-A-L-B-W son generales, se sugiere restringir la solicitud a los sustituyentes que han sido probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados de acuerdo a lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1. Ejemplos sustentados

Sustituyente	Ejemplos sustentados
-W-	
-A-L-B	
Q-G	

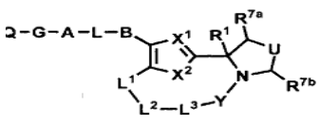
Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

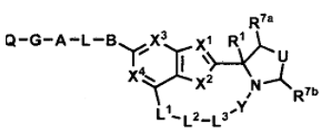
La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

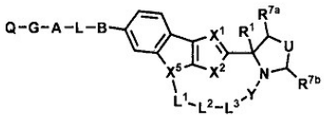
1. Compuestos donde el macrociclo se forma entre una amina cíclica de 5 miembros y un anillo arilo o un anillo heteroarilo de cinco miembros



2. Compuestos donde el macrociclo se forma entre una amina cíclica de 5 miembros y un anillo arilo o heteroarilo de 9 miembros



3. Compuestos donde el macrociclo se forma entre una amina cíclica de 5 miembros y un anillo tricíclico de 12 miembros



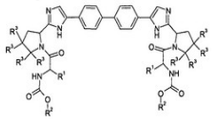
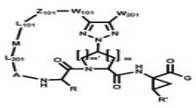
Los documentos US20050153877 y WO2009079353 anticipan las modalidades arriba expuestas comoquiera que revelan compuestos modulares de la actividad proteica del virus de la hepatitis C, cuya estructura incluye un núcleo macrocícliclo enlazado a un anillo cíclico.

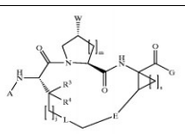
6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S

La sociedad opositora señala que la presente solicitud pretender obtener patente sobre la invención titulada “Inhibidores del virus de la hepatitis C” y que la misma incumple los requisitos de novedad y nivel inventivo.

La sociedad Lafrancol S.A.S para sustentar su oposición allega al expediente los siguientes documentos:

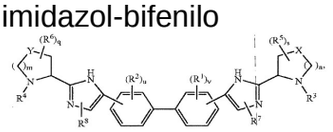
Documento	Fecha de Publicación	Objetivo
US2009/0068140	12/Marzo/2009	Revela compuestos derivados de bifenilo de fórmula (I) útiles en el tratamiento de la hepatitis C 
WO2009/079353	25/Junio/2009	Revela compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C, derivados de triazol que incluyen un macrociclo 
US2005/0153877	14/Junio/2005	Revela compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C, que comprenden un macrociclo.

		
The Merck Index	2006	Compendio de fichas técnicas de divulga las características fisicoquímicas de los compuestos químicos, entre ellos el ritonavir, ribavirina y amantadina.

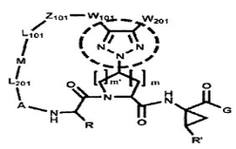
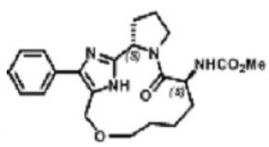
La sociedad opositora agrega que sobre las moléculas ritonavir y ribavirina ya existe protección patentaría de acuerdo con las patentes WO94143 y DE2220246 respectivamente, por lo cual la presente solicitud no puede reclamar protección sobre composiciones que incluyan dichos ingredientes.

La sociedad opositora concluye que a la luz de las enseñanzas de los documentos arriba expuestos, las características de la solicitud ya se encuentran en el estado de la técnica y que una persona normalmente versada en la materia podría derivar de forma obvia la solución al problema planteado en la solicitud.

Respuestas del Solicitante

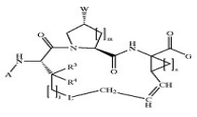
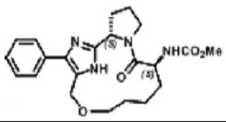
La sociedad solicitante señala que la oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S. es infunda como quiera que el documento US2009/0068140 enseña compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C derivados de imidazol-bifenilo  . La solicitante agrega que el documento US2009/0068140 no divulga compuesto macrocíclicos.

La sociedad solicitante manifiesta que el documento WO2009/079353 divulga compuestos macrocíclicos derivados de triazol, señalando que los compuestos reclamados como máximo presentan dos heteroátomos

Estructura revelada en el documento WO2009/079353	Macrocíclo reclamado en la solicitud
	

La sociedad solicitante agrega que el documento US2005/0153877 revela compuestos macrocíclicos que se diferencian de los reclamados en cuanto a que los compuestos revelados en el documento US2005/0153877 incluyen dentro del

macrocíclo un anillo saturado, mientras que los compuestos definidos en la solicitud incluyen un anillo insaturado.

Estructura revelada en el documento US2005/0153877	Macrocíclo reclamado en la solicitud
	

La sociedad solicitante indica que las fichas técnicas reveladas en The Merck Index y otras patentes relacionadas sobre el ritonavir, ribavirina y amantadina no son relevantes para afectar la patentabilidad de la solicitud comoquiera que dichos documentos se refieren de forma general al ritonavir, ribavirina y amantadina.

La sociedad solicitante concluye que ninguno de los documentos allegados por la sociedad oposotora revelan un macrocíclo con las caracteristicas técnicas inventivas definidas por la solicitud y que por ende en el estado de la técnica no se revelan las caracteristicas técnicas y que de manera obvia una persona normalemente versada en la materia podría de forma razonable derivar la solución definida.

Respuesta del Examinador Técnico

Este Despacho luego de estudiar las enseñanzas de los documentos presentados por la sociedad opositora manifiesta que las fichas técnicas del ritonavir, ribavirina y amantadina sólo definen las características fisicoquímicas de dichos compuestos y por su lado, el documento US2009/0068140 revela compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C caracterizados por incluir un núcleo central de bifenilo enlazado a anillos heteroarílicos. Sin embargo, ninguno de los documentos arriba citados aporta elementos sobre compuestos macrociclícos útiles en el tratamiento de la hepatitis C, por lo cual, no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud y no se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

Por otro lado, los documentos WO2009/079353 y US2005/0153877 revelan compuestos macrocíclicos útiles en el tratamiento de la hepatitis C, aportando elementos que si desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, enero 25 de 2010. Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US20050153877	"Macrocyclic hepatitis C serine protease inhibitors"	14/Julio/2005
D2	WO2009079353	"Triazole-containing macrocyclic HCV serine protease inhibitors"	25/Junio/2009

El documento D1[(1)] divulga compuestos macrocíclicos moduladores de la actividad de la proteasa serina NS3 y NS4A del virus de la hepatis C, siendo útiles en el tratamiento de infecciones producidas por el virus de la hepatitis C (Resumen).

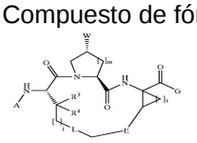
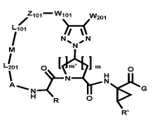
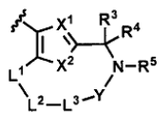
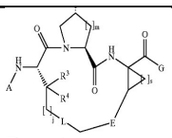
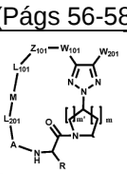
El documento D2[(2)] divulga compuestos macrocíclicos inhibidores de la actividad de la proteasa serina NS3 y NS4A del virus de la hepatis C, siendo útiles en el tratamiento de infecciones producidas por el virus de la hepatitis C (Resumen).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

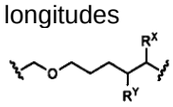
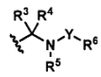
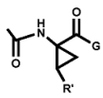
Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "*Un compuesto representado por la fórmula (I) o na sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: A y B, cada uno independientemente, está ausente* (…)".

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

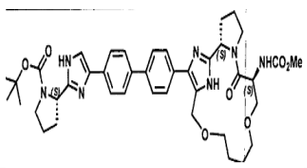
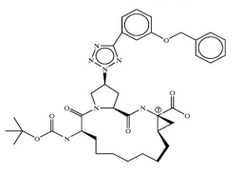
Características esenciales	D1	D2
Compuesto de fórmula (I) Q-G-A-L-B-W	Compuesto de fórmula (I)  (Págs. 178-179, Rv. 1-2).	Compuesto de fórmula (I)  (Págs 56-58, Rv.1)
W=  Donde X1=carbono X2=Nitrógeno R3, R4 y R5 forman con el nitrógeno y carbono	 Donde G=OH E=CH_2-CH_2 L=-O-CH_2-CH_2 R3=Hidrógeno R4=Hidrógeno A=Hidrógeno s=2	 Donde W201=Hidrógeno W101=Ausente Z101=Ausente L101=Ausente M=O L201=Alquileno C1-

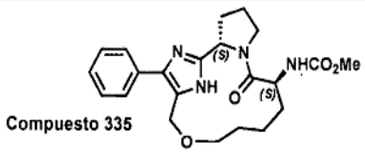
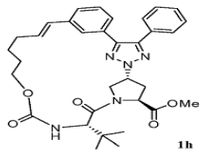
1.https://www.google.com/patents/US20050153877?dq=US2005/0153877&hl=es&sa=X&ei=IDyKU_fYL_LhsAT87YFg&ved=0CDoQ6AEwAA
2.https://www.google.com/patents/WO2009079353A1?cl=en&dq=wo2009079353&hl=es&sa=X&ei=CkOKU9DQO5PjsASJ4oKAAw&ved=0CDgQ6AEwAA

 Y=C(O) L1-L2-L3= enlazador 8 a 16 longitudes  Rx=Hidrógeno Ry=Hidrógeno	j=1-4 m=1 (Págs. 178-179, Rv. 1-2).	C8 A=C(O) R=Alquil C1-C8 m=1 m´=1 (Págs 56-58, Rv.1)
Q-G-A-L-B B=Ausente L=Ausente A=Heterociclo G=Ausente  Q= Donde R3, R4 y R5 forman con el nitrógeno y carbono Y=C(O) R6=O-alquilo C1-C8	W=Anillo heterociclo sustituido por heterociclo sustituido por C(O)-O-R11 R11=alquilo (Págs. 178-179, Rv. 1-2).	 Donde R´=Heterocicloalquilo sustituido G=-NR3R4 R3 y R4 independientemente Heterocicloalquilo (Págs 56-58, Rv.1)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos macrocíclicos moduladores de la actividad de la proteasa serina NS3 y NS4A del virus de la hepatis C, siendo útiles en el tratamiento de infecciones producidas por el virus de la hepatitis C (Resumen).

Además, los compuestos reclamados presentan similitudes estructurales con respecto a los compuestos definidos en los documentos D1 y D2, de acuerdo al siguiente cuadro

Solicitud Compuesto 352 	Documento D1 Pág. 212 
Solicitud	Documento D2 Pág. 48

 Compuesto 335	 1h

La diferencia entre el compuesto, definido en la reivindicación 1 y el compuesto revelado en el documento D1, consiste en que el compuesto reclamado incluye en el núcleo macrocíclico al anillo , mientras que el compuesto definido en documento D1 incluye en el núcleo macrocíclico al anillo .

El efecto que logra incluir dentro del núcleo macrocíclico el anillo pirrolidino, consiste en que se aumenta la actividad inhibitoria de la proteína NS5A del virus de la hepatitis C.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proporcionar compuestos macrocíclicos alternativos útiles en el tratamiento de infecciones producidas por el virus de la hepatitis C”.

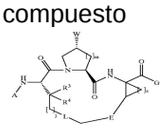
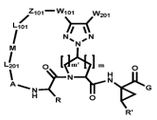
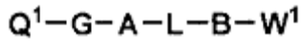
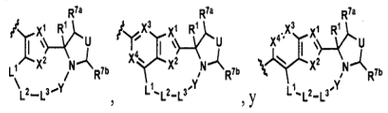
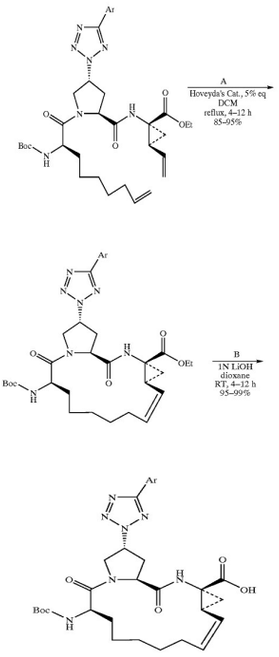
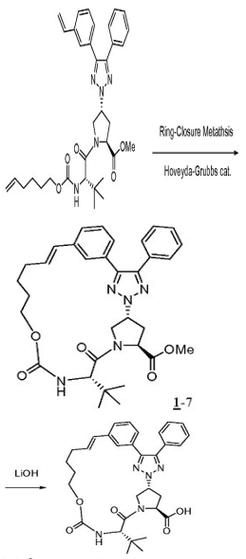
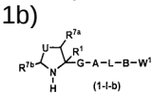
Sin embargo, la inclusión dentro de un núcleo macrocíclico de un anillo pirrolidino de compuestos inhibidores de la actividad proteínica del virus de la hepatitis C, está revelado en el documento D2 que enseña compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C, cuya estructura incluye un núcleo macrocíclico que incorpora un anillo pirrolidino (Resumen y Págs 56-58, Rv.1).

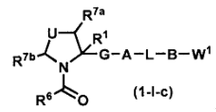
En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría al anillo pirrolidino de acuerdo con lo revelado en el documento D2 dentro del núcleo macrocíclico divulgado en el documento D1, cambiando al anillo ciclopentano por el anillo pirrolidino, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-13 no mencionan características técnicas esenciales acerca del compuesto reclamado, tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 14 consiste en “*Un proceso para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende: (i) preparar un compuesto de fórmula Q1-G-A-L-B-W1 a través* (…)”.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un proceso para preparar un compuesto según las reivindicaciones 1-9 que comprende:	Proceso de síntesis del compuesto 	Proceso de síntesis del compuesto 
i) Preparar compuesto de fórmula (1-I-a)  Mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición, metátesis con cierre de anillo u otra reacción de cierre de anillo intramolecular tales como la reacción de Diels-Alder, formación de amidas (lactama), aminación reductiva, oximación, lactonización, formación de carbbamatos o ureas, Donde Q=Hidrógeno o , o, 	Ciclación por el método de cierre de anillo por reacción de metátesis que incluye la desprotección del grupo amino  (Pág. 89-90, Párrs [0619-0620] y Pág. 228, Rvs.74-75)	Ciclación por el método de cierre de anillo de metátesis  (Págs. 40-41, Esquema 1-2)
ii)Cuando Q= Za=grupo protector amino, selectivamente desproteger un compuesto de la fórmula (1-Ia) para proporcionar la amina correspondiente de la formula (1-1b) 		
iii)capping del grupo amino liberado de un compuesto de la fórmula (1-1b) con LG-C(O)-R6, en donde LG es un grupo saliente; para proporcionar el compuesto de la fórmula (1-1c)		

 (1-I-c) R6=alquilo		

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 14 porque divulgan procesos de síntesis de compuestos macrocíclicos moduladores de la actividad de la proteasa serina NS3 y NS4A del virus de la hepatis C, siendo útiles en el tratamiento de infecciones producidas por el virus de la hepatitis C (Resumen).

La diferencia entre el proceso, definido en la reivindicación 14 y el proceso revelado en el documento D1, consiste en que el proceso reclamado incluye en el núcleo macrocíclico al anillo , mientras que el proceso definido en documento D1 incluye en el núcleo macrocíclico al anillo .

El efecto que logra incluir dentro proceso de preparación del núcleo macrocíclico al anillo pirrolidino, consiste en que se mejora el rendimiento del proceso.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proporcionar un proceso de preparación de compuestos macrocíclicos alternativos más eficaz.

Sin embargo, la inclusión de un anillo pirrolidino en el macrociclo dentro del proceso de preparación compuestos inhibidores de la actividad proteínica del virus de la hepatitis C, está revelado en el documento D2 que enseña procesos de preparación de compuestos útiles en el tratamiento de la hepatitis C, cuya estructura incluye un núcleo macrocíclico que incorpora un anillo pirrolidino (Resumen y Págs Págs. 40-41, Esquema 1-2).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría dentro del proceso preparación al anillo pirrolidino de acuerdo con lo revelado en el documento D2 dentro del proceso de preparación del núcleo macrocíclico divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US20050153877	1-14	Nivel inventivo
D2	WO2009079353	1-14	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-06-17

Elaboró: German Antonio Clavijo Cohen
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon