

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 05 de abril de 2013, con el N°. 13-089868-00000-0000, por la sociedad Alios Biopharma, Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/052220 del 19 de septiembre de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 669 del 17 de junio de 2013, habiéndose presentado oposición por parte de la sociedad Laboratorio Franco Colombiano S.A.S. (Lafrancol S.A.S.), la cual una vez fue estudiada por el Despacho, desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 7687, notificado por fijación en lista el 01 de julio 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.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13-089868-00009-0000 del 22 de septiembre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 62 que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Tal como está contemplado en el artículo 14 de la Decisión 486, los usos no son susceptibles de protección, se protegen los productos o procedimientos,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

donde el producto esté correctamente definido por su conformación o su composición y los procedimientos por la serie de etapas que busquen un fin. El uso no es un producto, ni un procedimiento, sino que es simplemente la aplicación industrial de esos productos o procedimientos. Las reivindicaciones 61 y 62 visibles en el escrito radicado bajo el N° 13-089868-00009-0000 no puede ser objeto de patente de acuerdo con lo establecido en la norma en comento, por cuanto está referida al uso de los compuestos de las reivindicaciones 1 a 60 para inhibir la replicación de HCV mediante la inhibición de la polimerasa NS5B, y por lo tanto no es posible conceder para ella el privilegio de patente solicitado.

QUINTO: 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”*.

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 60 contenidas en el radicado N° 13-089868-00009-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Laboratorio Franco Colombiano S.A.S. (Lafranco S.A.S.)

La oponente afirma que la solicitud incumple los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, porque las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden fosfotioatos de nucleótidos son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica.

Agrega que las composiciones farmacéuticas que contienen Gemcitabina, Lamivudina, y otros se refieren a “moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico. Considera que “The Merck Index” y las patentes GB2136425 (año 1984) y US4808614 (año 1989) divulgan el compuesto activo Gemcitabin y la publicación WO9117159 divulga el compuesto activo Lamivudina (1992).

La oponente afirma que la solicitud reivindica combinaciones, las cuales no se consideran invenciones, “por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad”.

La opositora también menciona que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un 'descubrimiento' y no una 'invención', dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando solo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas.

La opositora agrega que la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio.

La sociedad opositora presenta una relación bibliográfica de 13 documentos (Eliahu, S. et al., 3. Med. Chem., (2010) 53(6):2472-2481 "A novel insulin secretagogue based on a dinucleoside polyphosphate scaffold", Hong, J. et al., J. Med. Chem., (2009) 52(17):5485-5495, WO2007020018, W02005/020885, US2004/0077585, Hillaire-Buys, D. et al., Drug Development Research, (2001) 53(I):33-43, US6004939, Fischer, B. et. al., J. Med. Chem., (1999) 42(18): 3636-3646, US5620676, DE4341161, WO2006038865 y Lin, C. et al., Synthesis (2003) 13:1989-1994) que dan a conocer compuestos nucleótidos.

Respuestas de la solicitante

La solicitante responde que el objeto de esta solicitud consiste en fosforotioatos análogos de nucleótidos que presentan actividades antiviral y anticancerígena. Agrega que la efectividad de los compuestos de la solicitud contra el virus VHC tiene valores de IC_{50} menores de 1 μ M, y actividad inhibitoria de NS5B cuyos valores de IC_{50} son menores de 1 pM, la combinación de compuestos de la solicitud con otros compuestos mostró un comportamiento sinérgico, según la descripción (Págs. 239 a 254).

La solicitante agrega que la solicitud no se relaciona con agentes conocidos (como Gemcitabina y Lamivudina) sino que trata sobre fosforotioatos análogos de nucleótidos representados por la fórmula (I) que son útiles en el tratamiento de infecciones virales, cáncer y/o enfermedades parasitarias.

Con respecto a los documentos citados por la opositora, se refiere lo siguiente:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

El documento Eliahu, S. et al., *U. Med. Chem.*, (2010) 53(6):2472-2481 "A novel insulin secretagogue based on a dinucleoside polyphosphate scaffold" enseña compuestos que tienen dos fosfatos unidos al tiofosfato y los compuestos de la solicitud tienen un aminoácido en la misma posición.

Con respecto al documento Hong, J. et al., *J. Med. Chem.*, (2009) 52(17):5485-5495 la solicitante afirma que los compuestos divulgados tienen un grupo fosfato unido al tiofosfato y los compuestos de la solicitud no lo tienen.

También afirma que el documento WO2007020018 da a conocer compuestos que tienen dos fosfatos unidos al tiofosfato, e Hidrógeno en la misma posición de R5 en la solicitud.

La solicitante sostiene que el documento W02005/020885 divulga compuestos que presentan dos grupos fosfato unidos a α -tiofosfato.

La solicitante argumenta que el documento US 2004/0077585 divulga compuestos que "presentan un grupo fosfato unido a α -tiofosfato que se encuentra enlazado en posición 5', lo cual hace parte de la reclamaciones de los sustituyentes R1 y R2 del nuevo capítulo reivindicatorio" y que no incluye un átomo de hidrógeno en la posición R8 del compuesto de Fórmula (I).

En referencia al documento Hillaire-Buys, D. et al., *Drug Development Research*, (2001) 53(I):33-43, la solicitante afirma que este divulga compuestos que "presentan un grupo fosfato unido a α -tiofosfato que se encuentra enlazado en posición 5', lo cual hace parte de la reclamaciones de los sustituyentes R1 y R2 del nuevo capítulo reivindicatorio" y que no incluye un átomo de hidrógeno en la posición R8 del compuesto de Fórmula (I).

La solicitante sostiene que el documento US6004939 divulga compuestos que "presentan un grupo fosfato enlazado a un α -fósforo y un átomo de hidrógeno" en la posición que corresponde a R5 en esta solicitud. Agrega que "estos sustituyentes no hacen de las posibilidades para los sustituyentes R1, R2 ni R8 en el compuesto representando por la Fórmula (I) del nuevo capítulo reivindicatorio".

La solicitante afirma que el documento Fischer, B. et. al., *J. Med. Chem.*, (1999) 42(18): 3636-3646 enseña compuestos que presentan grupos fosfatos enlazados al grupo α -tiofosfato y un átomo de hidrógeno en la misma posición de R5 en la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

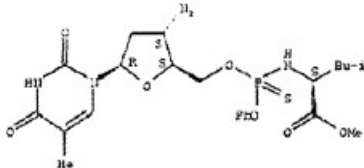
Rad. PCT/13-089868

La solicitante sostiene que los compuestos divulgados en el documento US 5620676 comprenden una sustitución de α -tiorifosfatos, así como la sustitución con un átomo de hidrógeno en la correspondiente posición de R8 en los compuestos de fórmula (I) y agrega que los sustituyentes mencionados no hacen parte de los compuestos de la invención.

La solicitante afirma que el documento DE 4341161 presenta compuestos con un grupo di fosfato en una de las posiciones de R1 y R2 y un grupo hidroxilo en la otra posición de R1 y R2. Adicionalmente, un átomo de hidrógeno señalado con flecha como se muestra en la estructura. Estos grupos no hacen parte de las reclamaciones de los compuestos de la presente solicitud.

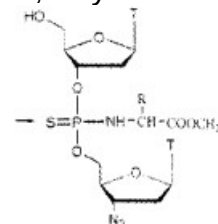
La solicitante argumenta que el documento WO2006038865 enseña compuestos que presentan un grupo di fosfato unido a α -tiofosfato en el átomo de carbono 5' y que estos sustituyentes no hacen parte de los compuestos reclamados en la presente invención, así como tampoco el mencionado átomo de hidrógeno en la posición correspondiente a R8 en los compuestos de fórmula (I).

La solicitante afirma que en el compuesto CAS RN 486446-48-4, de fórmula:



, donde R_{3a}, R_{3b}, R₄, R₅, R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno y R₆ es azido (N₃) y que este compuesto está excluido explícitamente de las reivindicaciones 1 y 2.

La solicitante afirma que el documento Lin, C. et al., Synthesis (2003)



13:1989-1994 da a conocer el compuesto de fórmula: , donde R_{3a}, R_{3b}, R₄, R₅, R₇, R₈ y R₉ son hidrógeno y R₆ es azido (N₃) y que este compuesto está excluido explícitamente de las reivindicaciones 1 y 2.

Además, la solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 73 reivindicaciones.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

Respuestas de la Oficina

Con respecto al argumento de la oponente según el cual la solicitud reivindica combinaciones, las cuales no considera invenciones, “por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad”, esta Oficina aclara que si una combinación es un producto ‘tangible’ que puede ser utilizado o producido en la industria y presenta efecto sinérgico (es decir que su actividad sea mayor que la producida por cada uno de sus componentes aplicados independientemente), tal producto es elegible para examen de patentabilidad. No así el “efecto sinérgico”, porque este no es un producto, sino la consecuencia observada después de la aplicación del producto reivindicado, efecto que indicaría (sólo en caso de ser un efecto sinérgico inesperado) que el producto en cuestión que contiene dos o más compuestos activos no es obvio para la persona versada en la materia.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual el objeto de esta solicitud consiste en fosforotioatos análogos de nucleótidos que presentan actividades antiviral y anti cáncer altas. Agrega que la efectividad de los compuestos de la solicitud contra el virus VHC tiene valores de IC50 menores de 1 μ M, la actividad inhibitoria de NS5B mostró valores de IC50 menores de 1 μ M y inhibitoria de NS5B en donde se obtuvieron valores de IC 50 menores a 1 pM, y la combinación de compuestos de la solicitud con otros compuestos mostró un comportamiento sinérgico, según la descripción (Págs. 239 a 254). Esta Oficina aclara que la solicitud contiene compuestos con actividad contra el virus VHC y actividad inhibitoria de NS5B contra el virus VHC, dadas su IC50 menores de 1 μ M, pero no es posible definir cuáles son los compuestos que tienen estas actividades, dado que la descripción no deja en claro con qué compuestos (de entre los cientos de compuestos comprendidos en las reivindicaciones) se hicieron los ensayos.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual la solicitud no se relaciona con agentes conocidos (como Gemcitabina y Lamivudina) sino que trata sobre fosforotioatos análogos de nucleótidos representados por la fórmula (I) que son útiles en el tratamiento de infecciones virales, cáncer y/o enfermedades parasitarias. Esta Oficina aclara que asiste razón a la solicitante.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que los compuestos conocidos: Gemcitabina y Lamivudina son diferentes de los compuestos fosforotioatos análogos de nucleótidos de la solicitud porque tienen un grupo –OH la posición 5', mientras que los compuestos de la solicitud tienen un radical fosforado en esa posición. Esta Oficina aclara que asiste razón a la solicitante.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual afirma que el documento Eliahu, S. et al., 3. Med. Chem., (2010) 53(6):2472-2481 "A novel insulin secretagogue based on a dinucleoside polyphosphate scaffold" enseña compuestos que tienen dos fosfatos unidos al tiofosfato y los compuestos de la solicitud tienen un aminoácido en tal posición. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud no tienen un aminoácido en tal posición, sino un grupo fosfato (al cual puede unirse un aminoácido, opcionalmente).

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que los compuestos del documento Hong, J. et al., J. Med. Chem., (2009) 52(17):5485-5495 ("Hong") tiene un fosfato unido al tiofosfato y los compuestos de la solicitud no lo tienen. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud si tienen un fosfato unido al tiofosfato, tal lo muestra la reivindicación 2.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual afirma que el documento WO2007020018 da a conocer compuestos que tienen dos fosfatos unidos al tiofosfato, e Hidrógeno en la misma posición de R5 en la solicitud. Esta Oficina aclara que los compuestos 10 y 16 del documento tienen un solo fosfato unido al tiofosfato, e Hidrógeno en la posición de R5 de la solicitud, es decir que son iguales a compuestos incluidos en la reivindicación 2 de la solicitud.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que el documento W02005/020885 divulga compuestos que presentan dos grupos fosfato unidos a α -tiofosfato. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud sólo tienen dos grupos fosfato en esa posición, pero los demás sustituyentes sugieren los compuestos reivindicados.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que el documento US2004/0077585 divulga compuestos que "presentan un grupo fosfato unido a α -tiofosfato que se encuentra enlazado en posición 5', lo cual hace parte de la reclamaciones de los sustituyentes R1 y R2 del nuevo capítulo reivindicatorio" y que no incluye un átomo de hidrógeno en la posición R8 del compuesto de Fórmula (I). Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud, que son una ligera modificación de esta estructura, están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que el documento Hillaire-Buys, D. et al., Drug Development Research, (2001) 53(I):33-43 divulga compuestos que "presentan un grupo fosfato unido a α -tiofosfato que se encuentra enlazado en posición 5', lo cual hace parte de la reclamaciones de los sustituyentes R1 y R2 del nuevo capítulo reivindicatorio" y que no incluye un átomo de hidrógeno en la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

posición R8 del compuesto de Fórmula (I). Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que el documento US6004939 divulga compuestos que “presentan un grupo fosfato enlazado a un α -fósforo y un átomo de hidrógeno” en la posición que corresponde a R5 en esta solicitud. Agrega que “estos sustituyentes no hacen de las posibilidades para los sustituyentes R1, R2 ni R8 en el compuesto representando por la Fórmula (I) del nuevo capítulo reivindicatorio”. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud, que son una ligera modificación de esta estructura y mantienen la actividad farmacológica, están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual afirma que el documento Fischer, B. et. al., J. Med. Chem., (1999) 42(18): 3636-3646 enseña compuestos que presentan grupos fosfatos enlazados al grupo α -tiofosfato y un átomo de hidrógeno en la misma posición de R5 en la solicitud. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual sostiene que los compuestos divulgados en el documento US 5620676 comprenden una sustitución de α -tiorifosfatos, así como la sustitución con un átomo de hidrógeno en la correspondiente posición de R8 en los compuestos de fórmula (I) y agrega que los sustituyentes mencionados no hacen parte de los compuestos de la invención. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual afirma que el documento DE 4341161 presenta compuestos con un grupo di fosfato en una de las posiciones de R1 y R2 y un grupo Hidroxilo en la otra posición de R1 y R2. Adicionalmente, un átomo de hidrógeno señalado con flecha como se muestra en la estructura. Estos grupos no hacen parte de las reclamaciones de los compuestos de la presente solicitud. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual argumenta que el documento WO2006038865 enseña compuestos que presentan un grupo di fosfato unido a α -tiofosfato en el átomo de carbono 5' y que estos sustituyentes no hacen parte de los compuestos reclamados en la presente invención, así como tampoco el mencionado átomo de hidrógeno en la posición correspondiente a R8 en los compuestos de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

fórmula (I). Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud, que son una ligera modificación de esta estructura y mantienen la actividad farmacológica, están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual afirma que en el compuesto CAS RN 486446-48-4, de fórmula: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$, R3a, R3b, R4, R5, R7, R8 y R9 son hidrógeno y R6 es azido (N3) y que este compuesto está excluido explícitamente de las reivindicaciones 1 y 2. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud, que son una ligera modificación de esta estructura, están sugeridos por los compuestos de este documento.

Con respecto a la observación de la solicitante según la cual afirma que el documento Lin, C. et al., Synthesis (2003) 13:1989-1994 da a conocer el compuesto de fórmula: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2$, donde R3a, R3b, R4, R5, R7, R8 y R9 son hidrógeno y R6 es azido (N3) y que este compuesto está excluido explícitamente de las reivindicaciones 1 y 2. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud, que son una ligera modificación de esta estructura, están sugeridos por los compuestos de este documento.

Además, con respecto a la observación de la solicitante según la cual presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 73 reivindicaciones. Esta Oficina aclara que se acepta para estudio este nuevo capítulo.

Con respecto al argumento de la oponente según el cual la solicitud reivindica combinaciones, las cuales no considera invenciones, "por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial, nivel inventivo y novedad", esta Oficina aclara que si una combinación es un producto 'tangible' que puede ser utilizado o producido en la industria y presenta efecto sinérgico (es decir que su actividad sea mayor que la producida por cada uno de sus componentes aplicados independientemente), tal producto es elegible para examen de patentabilidad. No así el "efecto sinérgico", porque este no es un producto, sino la consecuencia observada después de la aplicación del producto reivindicado, efecto que indicaría (sólo en caso de ser un efecto sinérgico inesperado) que el producto en cuestión que contiene dos o más compuestos activos no es obvio para la persona versada en la materia.

Esta oficina encuentra que la mayor parte de los argumentos son relevantes y tendrá en consideración para el examen de nivel inventivo el documento WO2006038865, que es el estado de la técnica más cercano a los compuestos reivindicados.

De la misma manera, la mayor parte de los documentos, en particular el que da a conocer el compuesto CAS RN 486446-48-4, Lin, y el documento C. et al., Synthesis (2003) 13:1989-1994, divulgan compuestos que sugieren los compuestos de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

Se concluye que, dada la combinación de la información de los documentos del estado de la técnica, los compuestos y las composiciones de esta solicitud resultan obvios y por tanto no tienen nivel inventivo, como se presenta a continuación en el examen. Por lo cual los documentos presentados por la opositora desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, se consideran dentro del Examen de Patentabilidad y la oposición se considera fundada.

6.2. Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar compuestos para el tratamiento de enfermedades y/o afecciones tales como infecciones virales, cáncer y/o enfermedades parasitarias, para solucionar este problema la solicitud presenta fosforotioatos análogos de nucleótidos y sus métodos de síntesis.

6.3. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 22 de Septiembre 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	<i>Journal of Molecular Catalysis A: Chemical</i> . 2005. 239–242	“Kinetic and mechanistic studies on the dephosphoryl reaction catalyzed in nucleoside 5'-amino acid phosphoramidates”	2005
D2	WO2006038865	“Nucleotide derivatives for the treatment of type 2”	13/Abril/2006

El documento D1¹ divulga análogos de nucleósidos de tiofosforoamidatos, útiles en quimioterapia del cáncer y antiviral. La actividad biológica de la mayoría de estos análogos requiere el metabolismo intracelular a 5-mononucleótidos por la fosforilación mediada por la cinasa. Algunos nucleótidos-5-fosforamidatos son inhibidores de VIH muy eficientes y han atraído la atención como prodrogas nucleósidas antivirales (Págs. 239 y 240).

¹<http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S1381116905004243>. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 239 (2005) 239–242

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

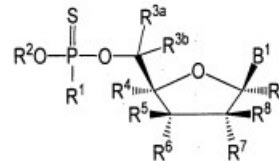
Rad. PCT/13-089868

El documento D2² divulga análogos de nucleósidos que tienen el sustituyente aminoácido y son útiles en quimioterapia del cáncer (resumen y Págs. 1 y 2). La AMPK (5' AMP-proteína quinasa activada ó 5' monofosfato de adenosina activada por la proteína quinasa es una enzima que juega un papel en la homeostasis de la energía celular (Pág. 2, líneas 2 a 4).

6.4. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "Un compuesto de Fórmula (I), o un tio-monofosfato del mismo, o una sal



farmacéuticamente aceptable del mismo: (I) en donde: B¹ es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R¹ se selecciona del grupo que consiste en O-, OH, un aminoácido...; R² es un arilo..., un piridinilo... o un quinolinilo...; R^{3a} y R^{3b} se seleccionan ... hidrógeno, deuterio y un alquilo...; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y azido; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno; R⁶..." (Pág. 12 del radicado 13-089868-00009-0000).

La tabla 1 presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

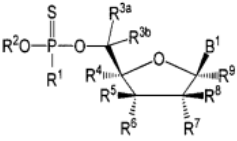
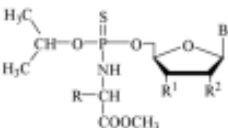
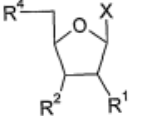
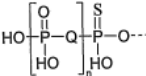
²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060413&CC=WO&NR=2006038865A1&K)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20060413&CC=WO&NR=2006038865A1&K
C=A1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

Tabla 1		
Características esenciales	D1	D2
Compuesto	Compuesto	Compuesto
	 (Pág. 240)	 (Pág. 4 y reiv 1)
B1	B	X
Base heterocíclica	Base heterocíclica	Base heterocíclica
		
R1		
O-, OH o aminoácido	aminoácido	OH
R2		
Arilo, heteroarilo o heterociclo	Alquilo	OH
R3a y R3b		
H, deuterio, alquilo, arilo o juntos forman un cicloalquilo	H	H
R4		
H, azido o alquilo	H	H
R5		
H, halógeno, azido, ciano, alquilo	H	H
R6	R1	R2
H, halógeno, azido, ciano, alquilo	OAc	H, halógeno, amido
R7	R2	R1
H, halógeno, azido, ciano, alquilo	OAc	H, halógeno, amido
R8		
H, halógeno, azido, ciano, alquilo	H	H
R9		
H, azido, ciano, alquilo	H	H
Con la condición de que cuando R3a, R3b, R4, R5, R7, T8 y R9 son H, entonces R6 no es azido	R1 no es azido	R2 no es azido

El documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a los compuestos definidos en la reivindicación 1, porque divulga compuestos análogos de nucleósidos sustituidos por aminoácido y son útiles en quimioterapia del cáncer (resumen y Págs. 1 y 2), por acción sobre la AMPK (5' AMP-proteína quinasa activada o 5' monofosfato de adenosina activada por la proteína quinasa) que es una enzima que interviene en la homeostasis de la energía celular (Pág. 2, líneas 2 a 4).

La diferencia entre los compuesto de la solicitud definida en la reivindicación 1, y los compuestos divulgados en el documento D2, consiste en que para

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

los compuestos de la solicitud tienen el sustituyente R1 puede ser aminoácido y otros sustituyentes secundarios y que el sustituyente R2 puede ser arilo, piridinilo o quinolinilo.

No hay evidencia de que el incluir los sustituyentes aminoácido, polifosfato, arilo, piridinilo o quinolinilo, proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2, que ya tiene actividad por acción sobre la AMPK.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar los compuestos divulgados en el documento D2 para proporcionar compuestos alternativos análogos de nucleósido como inhibidores de las polimerasas.

El documento D1 divulga compuestos análogos de nucleósidos de tiofosforoamidatos, que tienen el sustituyente aminoácido y son útiles en quimioterapia del cáncer y antiviral, debido al metabolismo intracelular de los 5'-mononucleótidos por fosforilación mediada por la quinasa (Págs. 239 y 240). que inhiben las polimerasas que participan en la proliferación de viral o celular.

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia, modificaría los compuestos descritos en el documento D2, incluyendo el sustituyente aminoácido de acuerdo a lo sugerido por el documento D1, teniendo en cuenta que la estructura semejante, obteniendo los compuestos propuestos en la solicitud de manera obvia.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones 2 a 60 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación 1, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En consecuencia, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, la reivindicación 1 no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones 2 a 60 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación 1, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que, aunque la solicitante afirma que los compuestos de la solicitud que tienen naftilo, piridinilo o quinolinilo en R2, fueron sintetizados y presentaron actividad antiviral (contra el virus de la hepatitis C) con CE50 (concentración inhibitoria) menor a 1 μ M, esta Oficina observa que la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

persona normalmente versada esperaría que este tipo de compuestos tuviese actividad antiviral, como enseña previamente el documento D2, según el cual estos análogos nucleósidos son activos como antivirales y anticancerígenos porque inhiben las polimerasas que participan en la proliferación de viral o celular (Págs. 239 y 240).

Es oportuno aclarar que asiste razón a la solicitante en su argumento según el cual los compuestos del documento D1 sugieren los compuestos de la solicitud en los cuales R¹ es aminoácido.

De otro lado, esta Oficina aclara que la solicitud reivindica también otra serie de compuestos (a) en los cuales el sustituyente R2 es polifosfato, el cual está expresamente mencionado en el documento D2 (Pág. 4 y reivindicación 1).

En este orden de ideas, esta Oficina aclara que la solicitud reivindica también otra serie de compuestos (b) en los cuales el sustituyente R2 es arilo, piridinilo o quinolinilo, el cual no está expresamente mencionado en estos documentos, porque el documento D1 enseña el grupo alquilo en esta posición y el documento D2 enseña el grupo –OH en esta posición. Ahora bien, tal como se explicó, no hay evidencia de que por el hecho de incluir estos sustituyentes en esta posición se haya logrado algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaban los compuestos del documento D2; dado que estos ya tienen actividad por acción sobre la AMPK y son útiles en quimioterapia del cáncer. Por tal razón los compuestos reivindicados se consideran obvios y, en consecuencia, no tienen nivel inventivo.

Se aclara que la objeción de las reivindicaciones 61 y 62 decía que la aplicación que pueda darse a un compuesto (tal como “para inhibir la actividad polimerasa NS5B...” o “inhibir la replicación del virus...”) no son elementos característicos de un compuesto, porque los elementos característicos de un compuesto son su estructura central y sus sustituyentes químicos.

El documento D1 sugiere incluir el aminoácido en la estructura de los análogos nucleósidos y también enseña que estos análogos nucleósidos son activos como antivirales y anticancerígenos porque inhiben las polimerasas que participan en la proliferación de viral o celular.

SÉPTIMO: Que de acuerdo con el objeto denegado se modifica el título de la invención, el cual quedará de la siguiente manera: “ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS CON SUSTITUCIÓN DE TIOFOSFATO O AROMÁTICA”.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:2763

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-089868

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la sociedad Laboratorio Franco Colombiano S.A.S. (Lafrancol S.A.S.), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS CON SUSTITUCIÓN DE TIOFOSFATO O AROMÁTICA".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Alios Biopharma, Inc. y a la sociedad opositora Laboratorio Franco Colombiano S.A.S. (Lafrancol S.A.S.), advirtiéndoles 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 diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 Ene 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, tparra@lafrancol.com

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández