

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	13-89868- -8	FECHA:	2014-06-26 14:08:02
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	6
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 13-89868- -8
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 7687
 Folios: 6

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/052220				
Fecha de Presentación Internacional	19/09/2011				

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:	13-089868-00000-0000	05/Abril/2013
Reivindicaciones:	13-089868-00000-0000	05/Abril/2013
Prioridad:	US 61/385,363	22/Septiembre/2010
	US 61/426,461	22/Diciembre/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta 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

Título de la solicitud: “ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS”

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.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07H 19/20.

4. Excepción de Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 61 a 65 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

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 dado que la solicitud contiene 65, es decir más de diez (10) reivindicaciones y se pagó la tasa complementaria, se estudiarán todas las reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque mencionan que R1 es O, lo cual no es posible, porque el oxígeno tiene dos átomos de valencia. Se sugiere hacer la aclaración del caso.

Las reivindicaciones 61 y 62 no son claras porque según el preámbulo, la materia de la reivindicación es un compuesto, pero luego menciona también 'una composición, 'uno o más agentes', 'un compuesto de fórmula (BB)' y 'un compuesto de fórmula (DD)'. De otro lado, las composiciones no están soportadas en la descripción.

La reivindicación 62 no es clara además porque menciona los números de ciertos 'agentes' o 'compuestos' que no definen concretamente cuáles son esos compuestos. Se sugiere escribir su nombre químico y su fórmula estructural correspondiente.

Las reivindicaciones 63 a 73 no son claras porque según se menciona en el preámbulo, la materia de la reivindicación es un compuesto pero se lo pretende caracterizar por 'para mejorar o tratar...' y por 'para inhibir...' que no son elementos característicos del compuesto sino que son métodos de tratamiento que están exceptuados de patentabilidad según la legislación vigente.

Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas porque mencionan un gran número de sustituyentes que no ha sido ejemplificado y a partir de los cuales se forman compuestos que no parecen haber sido ensayados. Además, dado que presentan una excesiva complejidad es difícil determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere restringir al tipo de compuestos que haya presentado actividad. Así, se reivindican compuestos en los cuales R2 es arilo, heterociclo y heteroarilo, pero en la mayor parte de los ejemplos R2 tan sólo es fenilo. Se sugiere hacer la restricción necesaria.

En general, el capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones dependientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Por ejemplo, son innecesarias muchas reivindicaciones para definir 'R1', 'R14' y 'B1', porque sus definiciones pueden presentarse en una única reivindicación.

Dado que las reivindicaciones 1 (según sus dependientes 46 a 54) y 2 (según su dependiente 55) difieren tan sólo en los radicales 'R1' y 'R2', la reivindicación 2 debería ser dependiente de la reivindicación 1 que compila todos los significados de 'R1' y 'R2', incluyendo –O- y –OH que se reiteran en la reivindicación 2.

La reivindicación 2 no es clara porque define R19, R20 y R21 como 'ausentes', lo cual no es posible, dado que los átomos de oxígeno, que tienen dos valencias, deben estar unidos necesariamente a otro átomo.

Para que las reivindicaciones sean más claras para la persona versada se sugiere mencionar el nombre químico correspondiente a cada estructura.

6. Análisis de la Oposición

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

El oponente afirma que la solicitud incumple los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

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".

Finaliza mencionando que "un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona 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.

Asimismo, 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 que dan a conocer compuestos nucleótidos.

Y concluye que para la persona versada en la materia, dada la combinación de la información de los documentos del estado de la técnica, la formulación de esta solicitud resulta obvia y por tanto no tiene nivel inventivo.

Respuestas de la solicitante y de la Oficina

La solicitante responde que 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 IC_{50} menores de 1 μM , la actividad inhibitoria de NS5B mostró valores de IC_{50} menores de 1 μM 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 IC_{50} menores de 1 μM , 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.

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. Esta Oficina aclara que asiste razón a la solicitante.

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.

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).

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.

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.

La solicitante 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.

La solicitante sostiene 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). 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.

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

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”. 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.

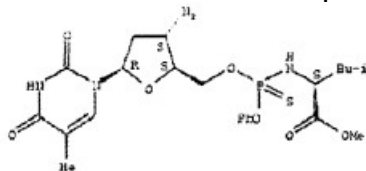
La solicitante afirma que el documento Fischer, B. et. al., J. Med. Chem., (1999) 42(18): 3636-3646 enseña compuestos que presentan grupos fosfatos enlazados al grupo α -tiofosfato y un átomo de hidrógeno en la misma posición de R5 en la solicitud. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud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

La solicitante sostiene que los compuestos divulgados en el documento US 5620676 comprenden una sustitución de α -tiotrifosfatos, 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.

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. Esta Oficina aclara que los compuestos de la solicitud están sugeridos por los compuestos de este documento.

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). 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.

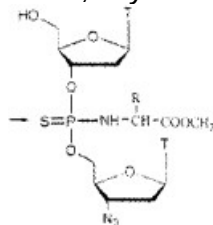
La solicitante afirma que en el compuesto CAS RN 486446-48-4, de fórmula:



, 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.

La solicitante afirma que el documento Lin, C. et al., Synthesis (2003) 13:1989-



1994 da a conocer el compuesto de fórmula: , 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, la solicitante 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.

Conclusión de la Oficina

Esta oficina encuentra que la mayor parte de los argumentos son relevantes y tendrá en consideración para el examen 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.

Se concluye que para la persona versada en la materia, 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. Por lo cual los documentos presentados por la opositora 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 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:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical	"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 útiles en quimioterapia del cáncer y antiviral (Pág. 239).

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).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

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 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 se selecciona del grupo que consiste en un arilo...; R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente...; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo... R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ..."* (Pág. 18 del radicado 13-089868-00007-0000).

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.

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga análogos de nucleósidos útiles en quimioterapia del cáncer (resumen y Págs. 1 y 2)

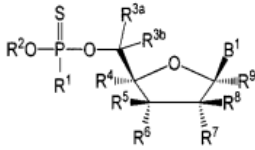
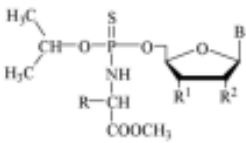
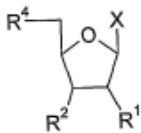
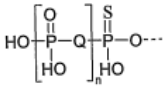
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los compuestos divulgados en el documento D2 consiste en que tienen el sustituyente aminoácido (R¹) y otros sustituyentes secundarios.

No hay evidencia de que el incluir específicamente el sustituyente aminoácido proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el del documento D2, que ya tiene actividad en quimioterapia del cáncer.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el compuesto conocido en documento D2 para proporcionar otro compuesto alternativo, que sea activo para quimioterapia del cáncer.

¹<http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S1381116905004243>
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&KC=A1)
³h

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
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 D1 divulga análogos de nucleósidos 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).

Por lo tanto, la persona normalmente conocedora de la materia, incluiría el sustituyente aminoácido en los compuestos que se conocen en el documento D2, teniendo en cuenta que la estructura continúa manteniendo la misma distribución estérica de las cargas, que es una consecuencia de los grupos químicos de la estructura y, como se observa en la tabla, estos son semejantes. Además, los compuestos alternativos reivindicados, de la misma manera que los compuestos del estado de la técnica, están también destinados al tratamiento del cáncer. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones 2 a 59 y 63 a 73 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación 1, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La composición de la reivindicación 60, que se caracteriza porque contiene un compuesto de las reivindicaciones precedentes, no tiene nivel inventivo, dado que aquellas no lo tienen.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Journal of Molecular Catalysis A: Chemical	1 – 73	Nivel Inventivo
D2	WO2006038865	1 – 73	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 2014-07-01

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon