

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-121393-00008-0000

Fecha: 2015-11-06 16:49:35 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 412 REPOSPRESRECU Folios: 15

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 412

Re: PI.-GILEAD PHARMASSETT LLC.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES DE SOFOSBUVIR PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C".-Clase A61K 31/4196.-Expediente número 14-121.393.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de las sociedades **GILEAD PHARMASSETT LLC.**, organizada y existente de conformidad con las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos, domiciliada en Foster City, Estado de California, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **64471** dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 17 de Septiembre de 2015 y notificada por fijación en lista el 22 de Septiembre de 2015, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso, me permito manifestar ante ese Despacho que el contenido de la Resolución Número **64471** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada se realizó una evaluación incorrecta del objeto de la invención allí reclamada, sin considerar su real alcance e importancia. En este sentido, no se consideró el verdadero y valioso aporte técnico que representa para el arte en cuestión las composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina específica (Forma 6) del compuesto GS-7977 y una combinación particular de excipientes, las cuales son útiles para el tratamiento del VHC y reveladas en la solicitud denegada.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 5703 y emitido por ese Despacho el 25 de Mayo de 2015, en la Resolución impugnada este Despacho mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la solicitud, argumentando básicamente que:

"(...) No se encuentra algún efecto o ventaja de la composición reclamada (...) de la forma de dosificación unitaria reclamada (...) frente a las composiciones divulgadas en forma general en el documento D1".

De igual manera, el señor Examinador resalta que:

"(...) el mismo documento D1 señala que las formas cristalinas del compuesto (S)-isopropil 2-((1S)-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-di-hidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxil-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(feroxil)fosforil)amino)propanoato allí divulgadas se pueden incluir en formulaciones sólidas como las divulgadas en otros documentos del estado de la técnica tal como el US20070059360 (documento D2) (...)".

Consecuentemente, el señor Examinador afirma que:

"(...) la persona del oficio normalmente versada en la materia, se vería motivada por la información divulgada en los documentos D1 y D2 a formular una composición sólida en forma de tableta con las formas cristalinas divulgadas en el documento D1 usando los excipientes divulgados en el documento D2 (...) para llegar así al objeto de (...) las reivindicaciones 1, 4 y 9 de la solicitud.

Aunado a lo anterior, concluye que:

Las reivindicaciones 1, 4 y 9 (...) cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes (...)".

Con base en las anteriores consideraciones, a continuación me permito demostrar ante ese Despacho que la presente invención **sí** cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que la específica estructura y proporción de los componentes de las composiciones farmacéuticas que incluyen la forma cristalina 6 del compuesto GS-7977 de ninguna manera habrían podido ser predichas por la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica anterior.

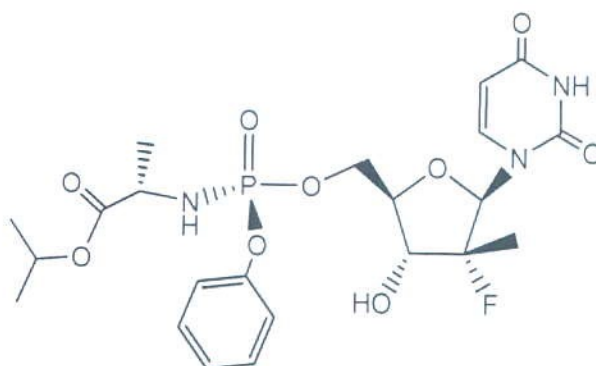
1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION DENEGADA

Con el fin de contextualizar los motivos por los cuales ese Despacho realiza una incorrecta valoración y evaluación del arte previo, me permito señalar a continuación las principales características y ventajas técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud de patente negada.

En vista del capítulo reivindicatorio presentado junto con la Respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 5703, la presente solicitud reclama de manera específica y exclusiva una combinación (*composición farmacéutica*) de una forma cristalina específica (Forma 6) del compuesto GS-7977 y una combinación específica de excipientes, lo cuales incluyen manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

Con relación a las características esenciales estructurales (*porcentaje o cantidad de peso de los excipientes y el fármaco*) de la composición reclamada en la Resolución aquí impugnada, considero importante resaltar ante ese Despacho lo siguiente:

- i) La composición farmacéutica comprende de 25% a 35% p/p, sólo 33% p/p o 400 mg de un compuesto cristalina que tiene la estructura:



- ii) La composición farmacéutica comprende 30% p/p o 360 mg (*cuando es una forma de dosificación unitaria*) de manitol.
- iii) La composición farmacéutica comprende 30% p/p o 356 mg (*cuando es una forma de dosificación unitaria*) de celulosa cristalina.
- iv) La composición farmacéutica comprende de 2.5% hasta 7.5%, 5% p/p o 60 mg (*cuando es una forma de dosificación unitaria*) de croscarmelosa de sodio.
- v) La composición farmacéutica comprende de 0.25% hasta 0.75%, 0.5% p/p o 6 mg (*cuando es una forma de dosificación unitaria*) de dióxido de silicio coloidal.

- vi) La composición farmacéutica comprende de 1.25% hasta 1.75%, 1.5% p/p o 18 mg (cuando es una forma de dosificación unitaria) de estereato de magnesio.
- vii) La Forma 6 cristalina del compuesto GS-7977 tiene reflexiones 2θ ($^{\circ}$) de XRPD en ($\pm 0.2^{\circ}$) en 6.1, 8.2, 10.4, 12.7 y 17.7.

Ahora, con respecto a los beneficios de la presente invención, me permito traer a colación que "el GS-7977 (también denominado sofosbuvir 5 y antes denominado como PSI-7977) es un profármaco análogo nucleótido actualmente en ensayos de Fase 2/Fase 3 para el tratamiento de la infección crónica por VHC. Se han realizado varios ensayos clínicos de Fase 2 para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de 400 mg de GS-7977 administrados durante 8 o 12 semanas 10 con o sin ribavirina y opcionalmente peginterferón en sujetos con VHC GT1, GT2 o GT3".

"Los resultados de estos ensayos, junto con los resultados de estudios in vitro, revelaron varias ventajas potenciales y hasta el momento desconocidas de los regímenes de tratamiento de VHC que utilizan GS-7977 en combinación con ribavirina. Estos resultados proporcionan una base para el método y la composición que se divulgan y 15 reivindican para el tratamiento de la infección por VHC" (Resaltado fuera del texto - Líneas 5 a 15 de la página 8 de la memoria descriptiva).

De acuerdo con lo estipulado por el solicitante, las composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina específica del compuesto GS-7977 y una combinación particular de excipientes y que son útiles para el tratamiento del VHC, presentan las siguientes ventajas:

- ✓ "La composición divulgada comprende la Forma polimórfica 6 de GS-7977. Se ha encontrado que la Forma 6 comienza su fusión a alrededor de 121°C y no es higroscópica, con menos de 0,2% de absorción de humedad a temperatura ambiente y 90% de humedad relativa. La Forma 6 es químicamente estable cuando se almacena en condiciones abiertas a $40^{\circ}\text{C}/75\%$ de HR durante 30 días" (Líneas 19 a 23 de la página 14 de la memoria descriptiva).
- ✓ El compuesto "GS-7977 en combinación con ribavirina mostró un volumen sinergia de $35,3 \pm 3,2\% \text{ nM}^2$, lo que indica una interacción sinérgica. Un estudio de citotoxicidad que analiza el efecto combinado de GS-7977 y ribavirina mostró una viabilidad celular mayor que 85% en las concentraciones más altas de fármacos combinados (GS-7977 320 nM ribavirina 1.600 nM, $14,0 \pm 4,4\%$ de inhibición sobre el crecimiento celular) (...) Estos hallazgos apoyan el potencial de GS-7977 administrado en combinación con ribavirina para lograr un aumento de la supresión

viral en comparación con la monoterapia con ribavirina o GS-7977" (Resaltado fuera del texto - Líneas 4 a 12 de la página 56 de la memoria descriptiva).

- ✓ Además, considero preciso resaltar que, a lo largo de los Ejemplos de las páginas 58 a 73, se presentan los resultados de los estudios más relevantes de las composiciones de la invención. Así las cosas, en las distintas Tablas de la descripción se evidencian los favorables resultados referentes a la Resistencia a GS-7977 en Estudios Clínicos en Humanos, la Susceptibilidad in vitro de Mutantes S282T a GS-7977, Ribavirina, y a la Combinación de GS-7977 y Ribavirina, la Cuantificación de ARN del VHC en Estudios Clínicos en Humanos, y los Regímenes de Tratamiento en Estudios clínicos P7977-0221, PROTON y ELECTRON.

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito concluir ante ese Despacho que las composiciones farmacéuticas que comprenden una forma cristalina específica (Forma 6) del compuesto GS-7977 y una combinación particular de excipientes con actividad antiviral para VHC constituyen una alternativa para proporcionar composiciones farmacéuticas estables y sólidas que logran combinar exitosamente en una dosis fija los compuestos útiles en el tratamiento del VHC.

2. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE A LAS ENSEÑANZAS DEL ARTE PREVIO

Ahora, habiendo resaltado el verdadero alcance del capítulo reivindicatorio actualmente presentado de la invención en cuestión, me permito manifestar ante ese Despacho que las composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma cristalina 6 de GS-7977 reveladas en la solicitud de patente denegada presentan un inequívoco carácter novedoso frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos **US 2011/0251152 (D1)** y **US 2007/0059360 (D2)**.

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador considera que la composición reclamada en la solicitud (*incluyendo la forma de dosificación unitaria*) no tiene nivel inventivo puesto que, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, la persona del oficio normalmente versada en la materia podría derivar de manera evidente el objeto de las reivindicaciones 1, 4 y 9 de la solicitud.

Frente a tal consideración, **me permito sostener que las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solas o en combinación, de ninguna manera anticipan o sugieren de manera obvia las composiciones farmacéuticas de la invención, con la particular combinación de excipientes y la exclusiva definición de los porcentajes o cantidades en peso correspondientes.**

Ahora bien, con el ánimo de demostrar ante ese Despacho que la anterior afirmación es completamente correcta, a continuación me permito realizar un análisis comparativo detallado entre la información revelada en la presente solicitud y las enseñanzas brindadas por dichas anterioridades.

a) Los documentos del arte previo no proveen la información o enseñanza necesaria para derivar de manera evidente la invención reclamada.

De conformidad con lo señalado por el señor Examinador en la Resolución Número **64471** aquí impugnada, el documento D1 divulga nucleósidos derivados de fosforamidatos, los cuales se usan como agentes particulares en el tratamiento de enfermedades de naturaleza viral. Específicamente, los compuestos del documento D1 son inhibidores de la replicación viral ARN-dependiente de ARN y son útiles como inhibidores de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores de la replicación de VHC y como agentes exclusivos en el tratamiento de infección por Hepatitis C en mamíferos.

Sin embargo, como se explicó en la respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 5703, dicho documento D1 no tiene enseñanzas concretas sobre los particulares componentes de la composición reclamada. Si bien en los párrafos [0120] a [0124] de D1 se proporciona una lista de posibles excipientes para posibles composiciones, tal lista **no incluye** los excipientes manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio o dióxido de silicio coloidal. Es decir, tal lista **no revela los particulares componentes de las composiciones reclamadas por la presente invención.**

Por otro lado, el documento D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas dispersables en agua que comprenden una combinación de uno o más medicamentos anti-retrovirales, útiles en el tratamiento de infecciones por VIH.

Frente a las anteriores enseñanzas, el señor Examinador declara en la Resolución aquí impugnada que "(...) el documento D1 sí divulga la forma cristalina denominada en la presente solicitud como forma 6 (Parr.[0108] del documento D2) y a pesar que no mencione un ejemplo específico que comprenda los excipientes y las proporciones reclamadas, el documento D1 incorpora la información divulgada en el documento D2, el cual sí sugiere todos los excipientes de las composiciones reclamadas y sus proporciones (...)".

No obstante, ante tal afirmación, es necesario resaltar que, en dicho documento D2, cada excipiente se proporciona en una larga lista de posibles agentes candidatos para cada tipo de excipiente. Por ejemplo, con respecto a manitol, D2 indica:

"[0101] Los diluyentes adecuados incluyen sacáridos, como por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, fructosa, maltosa o mezclas de los mismos; azúcares, como por ejemplo, manitol, eritritol, sorbitol, xilitol, lactitol o mezclas de los mismos; derivados de celulosa, como por ejemplo, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fosfato dicálcico, fosfato cálcico tribásico, sulfato de calcio, carbonato de calcio y similares, o sus mezclas. Particularmente diluyentes adecuados son lactosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada o mezclas de los mismos. El diluyente puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 25% a aproximadamente 75% en peso de la composición farmacéutica" (Resaltado fuera del texto – página 5 de D2).

De lo anterior, es claro entonces que el diluyente manitol es sólo uno de más de 15 candidatos diluyentes que pueden ser utilizados para una formulación farmacéutica. Más importante aún, manitol ni siquiera está en la lista corta preferente, es decir, la lista de los "diluyentes particularmente adecuados". En vista de tal evidencia, me permito señalar que D2 no proporciona enseñanza, ni mucho menos orientación o guía, para la formulación de un medicamento antirretroviral, ya que el exclusivo uso de manitol –y la específica combinación con el resto de excipientes- no está explícitamente sugerida.

Teniendo en cuenta que la reivindicación 1 actualmente presentada recita explícitamente cinco excipientes diferentes y cada tipo de excipiente se define con un rango específico de porcentajes en peso, para llegar a la invención reivindicada la persona versada en la materia requeriría pruebas y análisis de casi un número infinito de combinaciones de los diversos excipientes en D2 y las concentraciones correspondientes. En este sentido, es claro que la misma derivación de la particular formulación requiere de una inversión académica no evidente, y por lo tanto, representa una inequívoca actividad inventiva.

Junto a lo anterior, me permito manifestar que, a pesar de presentar una lista con excipientes comúnmente utilizados en el campo de la técnica de la invención, D2 no tiene enseñanzas particulares que motiven a la persona versada en la materia a escoger un excipiente sobre otro y asignarle un porcentaje de peso específico. En realidad, D2 no motiva a dicha persona a combinar particularmente manitol, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio con los porcentajes que se reclaman para obtener una composición es exclusivamente útil en el tratamiento de infecciones por VHC.

Como parte de su conocimiento en la técnica, la persona versada en la materia sabe que existen excipientes que se pueden combinar en formulaciones farmacéuticas. Sin embargo, su actividad inventiva surge cuando dicha persona evalúa y analiza qué combinaciones son adecuadas, qué porcentajes sirven para dar estabilidad farmacéutica y qué resultados satisfacen los intereses en el campo de la técnica.

Esencialmente, una cosa es afirmar que existe una lista con candidatos para diluyentes, pero otra cosa es afirmar que el documento D2 me sugiera que debo escoger de tal lista 5 candidatos y combinarlos de cierta manera (*estableciendo porcentajes de peso específico*) para obtener una composición farmacéutica que es eficaz en el tratamiento de infecciones por VHC. En este caso y por ejemplo, el documento D2 sí menciona manitol como posible candidato pero no incentiva a la persona versada en la materia a usarlo exclusiva u obligatoriamente en la composición. Es más, como ya se mencionó, D2 ni siquiera lo ubica en la lista que de los excipientes que ellos resaltan como útiles.

Aunado a lo anterior, me permito llamar la atención al hecho de que la persona versada puede entender que el documento D2 enseña cierto rango de proporciones para todos los diluyentes que menciona. Sin embargo, D2 no sugiere la aplicación de las proporciones particulares de la invención; es decir, no divulga explícitamente que para manitol, celulosa microcristalina, etc. Se defina el porcentaje XX o YY que permiten que la formulación sea eficaz contra el VHC. Así las cosas, la única forma en que la persona versada en la materia puede determinar la composición adecuada es a partir de su aplicación de conocimientos en el campo de la técnica, y por lo tanto, a partir de una actividad inventiva que no es obvia.

b) La formulación de la presente composición es el resultado de un éxito inesperado al balancear y combinar los requerimientos de los diferentes excipientes reclamados.

En la Resolución aquí impugnada, el señor Examinador además señala que "(...) a pesar que el documento D2 no mencione específicamente cuales de los excipientes allí divulgados se deben combinar, dicha labora corresponde a la labor rutinaria de la etapa de formulación y la persona del nivel medio versada en la materia se vería motivada a usar los excipientes sugeridos en la anterioridad y en las proporciones allí señaladas".

Para desvirtuar la anterior afirmación, me permito traer a colación algunos argumentos presentados en la respuesta al Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. 5703 para enfatizar que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no son suficientes para derivar de manera obvia la invención, dado que las composiciones reclamadas son producto de la inequívoca actividad inventiva del solicitante.

De acuerdo con lo anterior, me permito reiterar que la formulación reivindicada es el resultado de un proceso de desarrollo de prueba y error que requería equilibrar en una composición las necesidades contradictorias de diferentes excipientes. En este sentido, la combinación del fármaco y el excipiente es el resultado de ensayo, error y esfuerzo inventivo y ofrece ventajas inesperadas en términos de disolución, dureza y uniformidad del contenido de la formulación.

Frente a las necesidades contradictorias, en la descripción de la solicitud se establece que la *"la incorporación de manitol como el único diluyente (Formulación C) y sin un desintegrante dio como resultado una menor compresibilidad y un tiempo de desintegración más largo"* (Líneas 5 a 9 de la página 51 de la memoria descriptiva). Tal hallazgo habría "desmotivado" o "desincentivado" a la persona versada en la materia a investigar más a fondo el uso de manitol como diluyente. Por otro lado, los datos demuestran que el manitol es un diluyente importante a incluir, pues señalan que *"la reducción de los niveles de manitol produce un comprimido más duro y más robusto"* (Líneas 10 a 12 de la página 51 de la memoria descriptiva).

Entonces es claro, que a pesar de que el documento D2 no sugería el uso exclusivo de manitol como diluyente preferido, se encontró que uso, en combinación específica con otros excipientes (D2 no especifica cuáles), es favorable. Por lo tanto, la particular formulación resulta ser un producto de la aplicación inventiva de la persona versada en la materia, y en ningún momento es un resultado obvio o evidente.

Ahora, de manera sorprendente, inesperada y afortunada, se encontró que cuando manitol se usa en *"combinación con celulosa microcristalina, los niveles de manitol tan altos como un 75% de la cantidad de relleno total (Formulación G) produjeron un comprimido aceptable a condición de que se añadiera un desintegrante a la formulación"* (Líneas 8 a 10 de la página 51 de la memoria descriptiva). Además, se descubrió que el fosfato dicálcico no es adecuado como un excipiente, pues *"(...) utilizado en combinación con manitol (Formulación H) no logró producir un comprimido aceptable en lo que respecta a disolución y dureza"* (Líneas 12 a 14 de la página 51 de la memoria descriptiva).

Por lo tanto, la inclusión de tanto el manitol y la celulosa microcristalina y la exclusión de otros excipientes comúnmente utilizados, tales como fosfato dicálcico, reflejan la verdadera actividad inventiva de la composición reclamada. En realidad, sin estar sugerida tal acción (*selección específica de manitol con celulosa microcristalina y exclusión particular del fosfato dicálcico*), la persona versada en la materia no podría basarse en D2 para obtener las formulaciones de la invención.

De lo anterior, se puede observar que la invención reivindicada se hace posible sólo después de superar los requisitos conflictivos de diferentes tipos de excipientes en la formulación. En consecuencia, no existiría una expectativa razonable de éxito en el desarrollo de una formulación adecuada, por lo que la invención reivindicada no es el resultado de un trabajo de rutina, como el señor Examinador alega, sino es el resultado de la actividad inventiva del solicitante.

Ahora bien, lo que sí es rutinario para la persona versada en la materia es el hecho de genera composiciones farmacéuticas a partir de novedosos compuestos. Pero, para ello, debe: a) basarse en el arte previo para derivar la invención o b) aplicar sus conocimientos, junto a la literatura, para establecer posibles opciones y evaluar su validez. En este caso, D2 proporciona una lista de excipientes con un rango aplicable de manera general. Sin embargo, no hay mención explícita sobre la combinación correspondiente o las proporciones adecuadas para lograr el objetivo de obtener composición farmacéuticas con actividad contra el VHC.

En pa abras simples y ejemplificativas, D2 no da respuestas a las preguntas: ¿por qué tengo que combinar manitol con otros 4 excipientes específicos para obtener una composición como la reclamada? ¿Por qué combinar manitol en tal proporción con otras proporciones para los otros excipientes? ¿Por qué debo realizar tal acción y no escoger otros excipientes y otros porcentajes de peso? La persona en la materia puede realizar tales combinaciones (*como es rutinario*), pero lo anterior no es evidente a partir de D2.

En conclusión, la persona versada en la materia no podría derivar de manera obvia la formulación aquí reclamada a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 porque: a) la lista de excipientes de D2 no especifica que elementos son ventajosos para obtener composiciones farmacéuticas con actividad anti-VHC y b) las formulaciones reclamadas, junto con las específicas combinaciones de excipientes y proporciones, sí demuestran resultados sorprendentes e inesperado, los cuales no se encontraban sugeridos por ningún documento de la anterioridad.

En vista de todas las anteriores consideraciones, **me permito también afirmar que se descarta cualquier indicio de obviedad en las selección de diversos excipientes y establecimiento de las correspondientes proporciones en peso a partir de D2 a las composiciones de D1, evidenciando así el nivel inventivo de las composiciones farmacéuticas que incluyen la Forma cristalina 6 del compuesto GS-7977 reclamadas en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado.**

Ahora bien, el punto no es si un experto en la materia podría haber llegado a la invención mediante la adaptación o modificación de las enseñanzas del documento D1 sino que si lo hubiera hecho de esa manera, ¿por qué las composiciones del documento D2 le motivaron a hacerlo con la expectativa de resolver el problema técnico objetivo?

Es más, ¿qué razón tendría la persona versada en la materia para que, a la luz del problema resuelto por la presente invención, decidiera modificar las composiciones de D1, a partir de las enseñanzas de D2, de manera que las formulaciones resultantes comprendan una combinación particular de excipientes como la reclamada, y no otro tipo de combinación, si no existe sugerencia alguna sobre una mejora o efecto sorprendente con dichos cambios en el estado del arte previo?

En conexión con lo anterior, muy respetuosamente me permito señalar que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular modificación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*" o análisis "*Ex post facto*". Conociendo de antemano la invención, el Señor Examinador está seleccionando excipientes específicos dentro del documento D2, los cuales selecciona y combina con otros excipientes de forma que permiten construir la materia reclamada por la reivindicación 1 de la presente solicitud. Dichas modificaciones de ningún modo podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

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

En vista de este señalamiento, y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "*saltar a la vista de manera clara y directa*" a partir de las enseñanzas de D1 y D2 composiciones farmacéuticas de la forma cristalina 6 del compuesto GS-7977, como las considerados en la presente invención, y al no tenerse "*certeza clara y manifiesta*" de que dichas composiciones representarían un alternativa exitosa para tratar infecciones por VHC, es claro que ni el documento D1 ni el documento D2 pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

3. CONCESIÓN DE LA PRESENTE SOLICITUD EN OTRAS OFICINAS DE PATENTES

Finalmente y aparte de lo mencionado hasta el momento en el presente recurso, atentamente me permito reiterar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión ha sido considerada como materia patentable por parte de los examinadores de la Oficina Estadounidense de Patentes, USPTO, y como consecuencia de ello ha sido concedida la patente U.S. 8,889,159 (App. No. 13/686,664) *(El anexo I del presente recurso corresponde a una copia de la portada y reivindicaciones de dicha patente americana y de la decisión de conceder una patente americana).*

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza la Superintendencia de Industria y Comercio al momento de analizar los méritos de patentabilidad de una solicitud, de acuerdo con las disposiciones del Convenio de París para la protección de la propiedad industrial.

Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en el actual capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por los Examinadores de la USPTO, hecho que evidentemente representa un claro indicio de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

II. CONCLUSIÓN

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente me permito manifestar ante ese Despacho que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado goza de un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, razón por la cual dicha materia es clara merecedora del privilegio de patente solicitado.

III. PETICIÓN

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas, y proceder a revocar la Resolución Número **64471**, con el fin de que se conceda el privilegio de patente para la presente invención.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado junto con mi memorial del 28 de Septiembre de 2015.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- i) Copia de la portada y reivindicaciones del documento de la patente americana US 8,889,159, y
- ii) Copia de la decisión de conceder la patente US 8,889,159 (*Notice of Allowance*) por parte de la USPTO.

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215



US008889159B2

(12) **United States Patent**
Cleary et al.

(10) **Patent No.:** **US 8,889,159 B2**
 (45) **Date of Patent:** ***Nov. 18, 2014**

(54) **COMPOSITIONS AND METHODS FOR
 TREATING HEPATITIS C VIRUS**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

- (71) Applicant: **Gilead Pharmasset LLC**, Foster City, CA (US)
- (72) Inventors: **Darryl G. Cleary**, Chapel Hill, NC (US); **Charles J. Reynolds**, Greenville, NC (US); **Miriam Michelle Berrey**, Durham, NC (US); **Robert G. Hindes**, Skillman, NJ (US); **William T. Symonds**, San Francisco, CA (US); **Adrian S. Ray**, Redwood City, CA (US); **Hongmei Mo**, Palo Alto, CA (US); **Christy M. Hebner**, Belmont, CA (US); **Reza Oliyai**, Burlingame, CA (US); **Vahid Zia**, San Carlos, CA (US); **Dimitrios Stefanidis**, Mountain View, CA (US); **Rowchanak Pakdaman**, San Carlos, CA (US); **Melissa Jean Casteel**, Burlingame, CA (US)

3,798,209 A	3/1974	Witkowski et al.
3,852,267 A	12/1974	Meyer, Jr. et al.
RE29,835 E	11/1978	Witkowski et al.
4,814,477 A	3/1989	Wijnberg et al.
4,957,924 A	9/1990	Beauchamp
5,026,687 A	6/1991	Yarchoan et al.
5,118,820 A	6/1992	Hertel
5,149,794 A	9/1992	Yarvin et al.
5,157,027 A	10/1992	Billar et al.
5,192,549 A	3/1993	Barenholz et al.
5,194,654 A	3/1993	Hostetler et al.
5,210,015 A	5/1993	Gelfand et al.
5,223,263 A	6/1993	Hostetler et al.
5,256,641 A	10/1993	Yarvin et al.
5,256,798 A	10/1993	Chou et al.
5,372,808 A	12/1994	Blatt et al.
5,376,380 A	12/1994	Kikuchi et al.
5,405,598 A	4/1995	Schinazi et al.
5,411,947 A	5/1995	Hostetler et al.

(Continued)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

CA	2682230 A1	10/2008
CN	101108870 A	1/2008

(Continued)

OTHER PUBLICATIONS

GS-7977 structure provided by Chembest Research Laboratories Ltd. (biochembest.com/product_detail.asp?m=2&id=1178&classid1=65&nclassid=195). (last visit for this website was made on Jun. 27, 2013).*

World Health Organization (hereinafter "WHO"), "Pharmaceutical excipients—an overview including considerations for paediatric dosing," (Jun. 2010).*

Gane, E., "Future Hepatitis C Virus Treatment: Interferon-Sparing Combinations," *Liver International* (2011) 31(S1): 62-67.

Gane, E., "Future Treatment for Chronic Hepatitis C: IFN or Ribavirin-Free Regimens," *Hepatology* (2012) 6:16-17 (Abstract #TCS10-03).

(Continued)

Primary Examiner — Ernst V Arnold

Assistant Examiner — Kyung Sook Chang

(74) *Attorney, Agent, or Firm* — Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP

(57) **ABSTRACT**

Disclosed herein are a composition and unit dosage form for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection comprising GS-7977 and at least one pharmaceutically acceptable excipient, as well as methods for making said composition and unit dosage form. Also disclosed herein is a method of treating a subject, preferably a human, infected with hepatitis C virus, said method comprising administering to the subject for a time period an effective amount of GS-7977 and an effective amount of ribavirin. In one aspect, the method comprises administering to the subject an interferon-free treatment regimen comprising an effective amount of GS-7977 and an effective amount of ribavirin. In a particular aspect, the method is sufficient to produce an undetectable amount of HCV RNA in the subject for at least 12 weeks after the end of the time period.

37 Claims, 3 Drawing Sheets

(73) Assignee: **Gilead Pharmasset LLC**, Foster City, CA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

This patent is subject to a terminal disclaimer.

(21) Appl. No.: **13/686,664**

(22) Filed: **Nov. 27, 2012**

(65) **Prior Publication Data**
 US 2013/0136776 A1 May 30, 2013

Related U.S. Application Data

- (63) Continuation-in-part of application No. PCT/US2012/055621, filed on Sep. 14, 2012, and a continuation-in-part of application No. 13/661,509, filed on Oct. 26, 2012.
- (60) Provisional application No. 61/564,500, filed on Nov. 29, 2011, provisional application No. 61/707,459, filed on Sep. 28, 2012.

(51) **Int. Cl.**
A61K 47/10 (2006.01)
C07H 19/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**
 CPC **A61K 31/675** (2013.01); **A61K 31/513** (2013.01); **A61K 31/4196** (2013.01)
 USPC **424/400**; **514/86**; **536/26.8**

(58) **Field of Classification Search**

None

See application file for complete search history.

have experienced viral relapse after cessation of GS-7977-containing treatment. Population sequencing of the viral relapse samples showed that S282T was detected in only one of the 53 patients, who was GT2b and relapsed 4 weeks after completion of 12 weeks of GS-7977 monotherapy. Deep sequencing revealed 99% S282T in this GT2b patient at relapse. Population and clonal phenotypic analysis demonstrated that the GT2b S282T-containing sample was 8- to 13-fold less susceptible to GS-7977 compared to corresponding baseline virus. For the other 52 patients experiencing relapse, deep sequencing at baseline and relapse showed no S282T, and no specific NS5B mutation at other residues was identified by population or deep sequencing as being associated with GS-7977 resistance. (See also Svarovskaia et al., 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Poster 753, Nov. 11, 2012.)

The foregoing illustrates that GS-7977 has a high resistance barrier. Notably, the S282T mutation has not been observed in any patient receiving a treatment regimen combining GS-7977 and ribavirin.

Concordance of SVR-4 with SVR-12 and SVR-24 for Treatment Regimens Combining GS-7977 with Ribavirin and Optionally Peginterferon

Florian et al. have reported that SVR-12 and SVR-24 were concordant across a large population database of HCV clinical trials including trials involving peginterferon/ribavirin combination treatment and treatment regimens combining peginterferon, ribavirin and telaprevir or boceprevir, with SVR-12 having a positive predictive value of 98% for SVR-24. (Florian et al., AASLD 2011, Abstract LB-28; see also Martinot-Peignoux et al., *Hepatology* (2010) 51(4): 1122-1126.)

HCV data from treatment-naïve GT1, GT2 and GT3 patients in the PROTON, ELECTRON and ATOMIC Phase 2 studies who received at least 12 weeks of treatment with GS-7977, either alone or in combination with ribavirin and optionally peginterferon, were evaluated. Only patients treated for at least 12 weeks with 400 mg GS-7977 who had SVR-4 and SVR-12 or SVR-4 and SVR-24 data were included in the analysis (259 of 596 patients). The analysis found 99-100% concordance between SVR-4 and both SVR-12 and SVR-24 across all regimens for patients who achieved SVR-4 and for whom post-treatment week 12 data were available. These results show that SVR-4 is highly concordant with SVR-12 and SVR-24 for GT1, GT2 and GT3 HCV patients treated with 400 mg GS-7977 and ribavirin, and optionally with peginterferon. (Lawitz et al., GS-7977 Phase 2 Trials: Concordance of SVR4 with SVR12 and SVR24 in HCV Genotypes 1-3, EASL (Apr. 18-22, 2012).)

The foregoing suggests that the SVR data presented herein may have predictive value for longer-term SVR rates including SVR-24, SVR-36 and SVR-48.

The compositions and unit dosage forms comprising GS-7977 disclosed herein provide good stability to moisture and degradation, as well as desirable dissolution and disintegration profiles. They may be used to treat HCV infection optionally in combination with ribavirin, peginterferon or any other antiviral agent.

Additionally, the foregoing data illustrate that GS-7977 administered in combination with ribavirin (with or without peginterferon) elicited a rapid decline in HCV RNA and end of treatment response (EOTR) in patients with HCV GT1, GT2 and GT3. No viral breakthrough has been observed during the course of treatment with GS-7977, including when combined with ribavirin and optionally peginterferon. SVR-12 was 100% for HCV GT2 and GT3 treatment-naïve patients who received a combination of GS-7977 and ribavirin for 12 weeks and 84% for HCV GT1 treatment-naïve patients who received a combination of GS-7977 and ribavirin for 12 weeks, compared to 60% SVR-12 for HCV GT2 and GT3

treatment-naïve patients who received GS-7977 alone. Given that ribavirin, alone, has been shown to have little to no effect on HCV RNA levels in human clinical trials, the foregoing clinical and in vitro data demonstrates that the combination of GS-7977 and ribavirin produces a synergistic reduction in HCV RNA levels.

Further, treatment arms in the ELECTRON trial receiving GS-7977 in combination with ribavirin, compared to treatment arms also receiving peginterferon, reported reduced incidences of side effects, suggesting that interferon-free treatment with a combination of GS-7977 and ribavirin may offer advantages over treatment regimens involving peginterferon.

Even further, in vitro results showing that HCV replicons with the S282T mutation, which show reduced susceptibility to GS-7977, display increased susceptibility to ribavirin suggest that the combination of GS-7977 and ribavirin may provide a treatment regimen resulting in reduced rates of resistance compared to monotherapy with GS-7977. Thus far, the S282T mutation has not been observed in a patient receiving GS-7977 and ribavirin combination therapy, compared to the observation of the mutation in one patient receiving GS-7977 monotherapy.

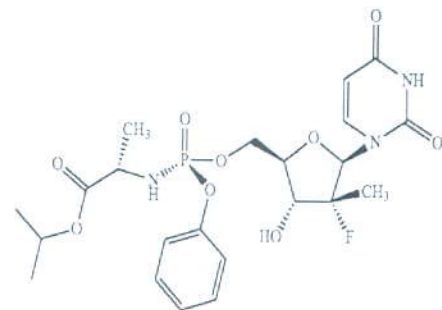
The ability to provide effective therapy without peginterferon according to the methods described herein has the potential to significantly improve therapeutic options for individuals living with HCV infection.

The foregoing description of the present invention provides illustration and description, but is not intended to be exhaustive or to limit the invention to the precise one disclosed. Modifications and variations are possible in light of the above teachings or may be acquired from practice of the invention.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition comprising:

a) about 25% to about 35% w/w of crystalline GS-7977 having the structure



and

b) at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about:

6.1 and 12.7.

2. The composition according to claim 1, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about:

6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, and 23.3.

3. The composition according to claim 1, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises at least one of a diluent, a disintegrant, a glidant, and a lubricant.

4. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a diluent selected from the group consisting of dicalcium phosphate, cellulose, compressible sugars, dibasic calcium phos-

prate dehydrate, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, starch, tribasic calcium phosphate, and combinations thereof.

5. The composition according to claim 4, wherein the diluent is selected from the group consisting of mannitol, microcrystalline cellulose, and combinations thereof.

6. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a disintegrant selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, microcrystalline cellulose, modified corn starch, povidone, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, and combinations thereof.

7. The composition according to claim 6, wherein the disintegrant is croscarmellose sodium.

8. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a glidant selected from the group consisting of colloidal silicon dioxide, talc, starch, starch derivatives, and combinations thereof.

9. The composition according to claim 8, wherein the glidant is colloidal silicon dioxide.

10. The composition according to claim 3, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a lubricant selected from the group consisting of calcium stearate, magnesium stearate, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, and combinations thereof.

11. The composition according to claim 10, wherein the lubricant is magnesium stearate.

12. The composition according to claim 1 further comprising a coating agent.

13. The composition according to claim 1, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises:

- a) about 55% w/w to about 65% w/w of a diluent;
- b) about 2.5% w/w to about 7.5% w/w of a disintegrant;
- c) about 0.25% w/w to about 0.75% w/w of a glidant; and
- d) about 1.25% w/w to about 1.75% w/w of a lubricant.

14. The composition according to claim 1, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises:

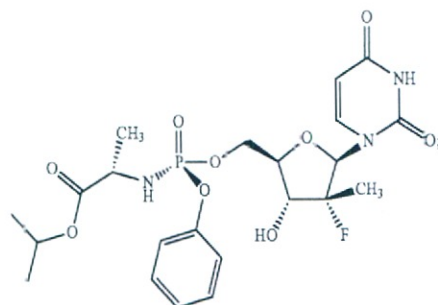
- a) about 30% w/w of mannitol and about 30% w/w of microcrystalline cellulose;
- b) about 5% w/w of croscarmellose sodium;
- c) about 0.5% w/w of colloidal silicon dioxide; and
- d) about 1.5% w/w of magnesium stearate.

15. The composition according to claim 1, wherein the composition comprises:

- a) about 33% w/w of crystalline GS-7977;
- b) about 30% w/w of mannitol and about 30% w/w of microcrystalline cellulose;
- c) about 5% w/w of croscarmellose sodium;
- d) about 0.5% w/w of colloidal silicon dioxide; and
- e) about 1.5% w/w of magnesium stearate.

16. A unit dosage form comprising:

- a) about 400 mg of crystalline GS-7977 having the structure



and

- b) at least one pharmaceutically acceptable excipient, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about

6.1 and 12.7.

17. The unit dosage form according to claim 16, wherein the crystalline GS-7977 has XRPD 2θ-reflections (°) at about: 6.1, 3.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, and 23.3.

18. The unit dosage form according to claim 17, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises at least one of a diluent, a disintegrant, a glidant, and a lubricant.

19. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a diluent selected from the group consisting of calcium phosphate, cellulose, compressible sugars, dibasic calcium phosphate dehydrate, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, starch, tribasic calcium phosphate, and combinations thereof.

20. The unit dosage form according to claim 19, wherein the diluent is selected from the group consisting of mannitol, microcrystalline cellulose, and combinations thereof.

21. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a disintegrant selected from the group consisting of croscarmellose sodium, crospovidone, microcrystalline cellulose, modified corn starch, povidone, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, and combinations thereof.

22. The unit dosage form according to claim 21, wherein the disintegrant is croscarmellose sodium.

23. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a glidant selected from the group consisting of colloidal silicon dioxide, talc, starch, starch derivatives, and combinations thereof.

24. The unit dosage form according to claim 23, wherein the glidant is colloidal silicon dioxide.

25. The unit dosage form according to claim 18, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises a lubricant selected from the group consisting of calcium stearate, magnesium stearate, polyethylene glycol, sodium stearyl fumarate, stearic acid, talc, and combinations thereof.

26. The unit dosage form according to claim 25, wherein the lubricant is magnesium stearate.

27. The unit dosage form according to claim 17 further comprising a coating agent.

28. The unit dosage form according to claim 17, wherein the at least one pharmaceutically acceptable excipient comprises:

- a) about 660 mg to about 780 mg of a diluent;
- b) about 30 mg to about 90 mg of a disintegrant;
- c) about 3 mg to about 9 mg of a glidant; and
- d) about 15 mg to about 21 mg of a lubricant.

29. The unit dosage form according to claim 17, wherein the unit dosage form comprises:

- a) about 400 mg of crystalline GS-7977;
- b) about 360 mg of mannitol and about 356 mg of microcrystalline cellulose;
- c) about 60 mg of croscarmellose sodium;
- d) about 6 mg of colloidal silicon dioxide; and
- e) about 18 mg of magnesium stearate.

30. The unit dosage form according to claim 17, wherein the unit dosage form comprises a capsule or a tablet.

31. A process for preparing a tablet composition comprising the unit dosage form of claim 28 comprising:

- blending an intragranular composition and an extragranular composition to obtain a blended composition.

- compressing the blended composition to obtain the tablet composition; and
optionally coating the tablet composition;
wherein
the intragranular composition comprises GS-7977, a first
intragranular diluent, optionally a second intragranular
diluent, an intragranular disintegrant, an intragranular
glidant, and an intragranular lubricant; and
the extragranular composition comprises a first extra-
granular diluent, optionally a second extragranular dilu-
ent, an extragranular glidant, an extragranular disinte-
grant, and an extragranular lubricant.
32. A tablet composition comprising about 400 mg of
GS-7977 made according to the process of claim 31.
33. A method of treating a human infected with hepatitis C
virus comprising administering to the human the composition
according to claim 1.
34. The method according to claim 33, wherein the com-
position is administered to the human in combination with
ribavirin.
35. A method of treating a human infected with hepatitis C
virus comprising administering to the human the unit dosage
form according to claim 17.
36. The method according to claim 35, wherein the unit
dosage form is administered to the human in combination
with ribavirin.
37. The method according to claim 36, wherein the unit
dosage form is administered to the human in combination
with ribavirin as part of an interferon-free treatment regimen.

* * * * *



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
www.uspto.gov

NOTICE OF ALLOWANCE AND FEE(S) DUE

117796 7590 07/17/2014
Gilead Sciences, Inc.
c/o Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP
379 Lytton Avenue
Palo Alto, CA 94301

EXAMINER

CHANG, KYUNG SOOK

ART UNIT

PAPER NUMBER

1613

DATE MAILED: 07/17/2014

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/686,664	11/27/2012	Darryl G. Cleary	37JD-197436-US	5252

TITLE OF INVENTION: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	10/17/2014

THE APPLICATION IDENTIFIED ABOVE HAS BEEN EXAMINED AND IS ALLOWED FOR ISSUANCE AS A PATENT. **PROSECUTION ON THE MERITS IS CLOSED.** THIS NOTICE OF ALLOWANCE IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS. THIS APPLICATION IS SUBJECT TO WITHDRAWAL FROM ISSUE AT THE INITIATIVE OF THE OFFICE OR UPON PETITION BY THE APPLICANT. SEE 37 CFR 1.313 AND MPEP 1308.

THE ISSUE FEE AND PUBLICATION FEE (IF REQUIRED) MUST BE PAID WITHIN **THREE MONTHS** FROM THE MAILING DATE OF THIS NOTICE OR THIS APPLICATION SHALL BE REGARDED AS ABANDONED. **THIS STATUTORY PERIOD CANNOT BE EXTENDED.** SEE 35 U.S.C. 151. THE ISSUE FEE DUE INDICATED ABOVE DOES NOT REFLECT A CREDIT FOR ANY PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE IN THIS APPLICATION. IF AN ISSUE FEE HAS PREVIOUSLY BEEN PAID IN THIS APPLICATION (AS SHOWN ABOVE), THE RETURN OF PART B OF THIS FORM WILL BE CONSIDERED A REQUEST TO REAPPLY THE PREVIOUSLY PAID ISSUE FEE TOWARD THE ISSUE FEE NOW DUE.

HOW TO REPLY TO THIS NOTICE:

I. Review the ENTITY STATUS shown above. If the ENTITY STATUS is shown as SMALL or MICRO, verify whether entitlement to that entity status still applies.

If the ENTITY STATUS is the same as shown above, pay the TOTAL FEE(S) DUE shown above.

If the ENTITY STATUS is changed from that shown above, on PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, complete section number 5 titled "Change in Entity Status (from status indicated above)".

For purposes of this notice, small entity fees are 1/2 the amount of undiscounted fees, and micro entity fees are 1/2 the amount of small entity fees.

II. PART B - FEE(S) TRANSMITTAL, or its equivalent, must be completed and returned to the United States Patent and Trademark Office (USPTO) with your ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). If you are charging the fee(s) to your deposit account, section "4b" of Part B - Fee(s) Transmittal should be completed and an extra copy of the form should be submitted. If an equivalent of Part B is filed, a request to reapply a previously paid issue fee must be clearly made, and delays in processing may occur due to the difficulty in recognizing the paper as an equivalent of Part B.

III. All communications regarding this application must give the application number. Please direct all communications prior to issuance to Mail Stop ISSUE FEE unless advised to the contrary.

IMPORTANT REMINDER: Utility patents issuing on applications filed on or after Dec. 12, 1980 may require payment of maintenance fees. It is patentee's responsibility to ensure timely payment of maintenance fees when due.

PART B - FEE(S) TRANSMITTAL

Complete and send this form, together with applicable fee(s), to: **Mail** Mail Stop ISSUE FEE
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
or Fax (571)-273-2885

INSTRUCTIONS: This form should be used for transmitting the ISSUE FEE and PUBLICATION FEE (if required). Blocks 1 through 5 should be completed where appropriate. All further correspondence including the Patent, advance orders and notification of maintenance fees will be mailed to the current correspondence address as indicated unless corrected below or directed otherwise in Block 1, by (a) specifying a new correspondence address; and/or (b) indicating a separate "FEE ADDRESS" for maintenance fee notifications.

CURRENT CORRESPONDENCE ADDRESS (Note: Use Block 1 for any change of address)

Note: A certificate of mailing can only be used for domestic mailings of the Fee(s) Transmittal. This certificate cannot be used for any other accompanying papers. Each additional paper, such as an assignment or formal drawing, must have its own certificate of mailing or transmission.

Certificate of Mailing or Transmission

I hereby certify that this Fee(s) Transmittal is being deposited with the United States Postal Service with sufficient postage for first class mail in an envelope addressed to the Mail Stop ISSUE FEE address above, or being facsimile transmitted to the USPTO (571) 273-2885, on the date indicated below.

(Depositor's name)
(Signature)
(Date)

117796 7590 07/17/2014
 Gilead Sciences, Inc.
 c/o Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP
 379 Lytton Avenue
 Palo Alto, CA 94301

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/686,664	11/27/2012	Darryl G. Cleary	37JD-197436-US	5252

TITLE OF INVENTION: COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS

APPLN. TYPE	ENTITY STATUS	ISSUE FEE DUE	PUBLICATION FEE DUE	PREV. PAID ISSUE FEE	TOTAL FEE(S) DUE	DATE DUE
nonprovisional	UNDISCOUNTED	\$960	\$0	\$0	\$960	10/17/2014

EXAMINER	ART UNIT	CLASS-SUBCLASS
CHANG, KYUNG SOOK	1613	424-400000

1. Change of correspondence address or indication of "Fee Address" (37 CFR 1.363). ☐ Change of correspondence address (or Change of Correspondence Address form PTO/SB/122) attached. ☐ "Fee Address" indication (or "Fee Address" Indication form PTO/SB/47; Rev 03-02 or more recent) attached. Use of a Customer Number is required.	2. For printing on the patent front page, list (1) The names of up to 3 registered patent attorneys or agents OR, alternatively, _____ 1 (2) The name of a single firm (having as a member a registered attorney or agent) and the names of up to 2 registered patent attorneys or agents. If no name is listed, no name will be printed. _____ 2 _____ 3
--	---

3. ASSIGNEE NAME AND RESIDENCE DATA TO BE PRINTED ON THE PATENT (print or type)

PLEASE NOTE: Unless an assignee is identified below, no assignee data will appear on the patent. If an assignee is identified below, the document has been filed for recordation as set forth in 37 CFR 3.111. Completion of this form is NOT a substitute for filing an assignment.

(A) NAME OF ASSIGNEE _____ (B) RESIDENCE: (CITY and STATE OR COUNTRY) _____

Please check the appropriate assignee category or categories (will not be printed on the patent): ☐ Individual ☐ Corporation or other private group entity ☐ Government

4a. The following fee(s) are submitted: ☐ Issue Fee ☐ Publication Fee (No small entity discount permitted) ☐ Advance Order - # of Copies _____	4b. Payment of Fee(s): (Please first reapply any previously paid issue fee shown above) ☐ A check is enclosed. ☐ Payment by credit card. Form PTO-2038 is attached. ☐ The Director is hereby authorized to charge the required fee(s), any deficiency or credits any overpayment, to Deposit Account Number _____ (enclose an extra copy of this form).
---	--

5. Change in Entity Status (from status indicated above) ☐ Applicant certifying micro entity status. See 37 CFR 1.29 ☐ Applicant asserting small entity status. See 37 CFR 1.27 ☐ Applicant changing to regular undiscounted fee status.	NOTE: Absent a valid certification of Micro Entity Status (see forms PTO/SB/15A and 15B), issue fee payment in the micro entity amount will not be accepted at the risk of application abandonment. NOTE: If the application was previously under micro entity status, checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to micro entity status. NOTE: Checking this box will be taken to be a notification of loss of entitlement to small or micro entity status, as applicable.
---	---

NOTE: This form must be signed in accordance with 37 CFR 1.31 and 1.33. See 37 CFR 1.4 for signature requirements and certifications.

Authorized Signature _____ Date _____

Typed or printed name _____ Registration No. _____



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
 Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
 P.O. Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450
 www.uspto.gov

APPLICATION NO.	FILING DATE	FIRST NAMED INVENTOR	ATTORNEY DOCKET NO.	CONFIRMATION NO.
13/686,664	11/27/2012	Darryl G. Cleary	37JD-197436-US	5252

117796	7590	07/17/2014
--------	------	------------

Gilead Sciences, Inc.
 c/o Sheppard Mullin Richter & Hampton LLP
 379 Lytton Avenue
 Palo Alto, CA 94301

EXAMINER	
CHANG, KYUNG SOOK	

ART UNIT	PAPER NUMBER
1613	

DATE MAILED: 07/17/2014

Determination of Patent Term Adjustment under 35 U.S.C. 154 (b) (Applications filed on or after May 29, 2000)

The Office has discontinued providing a Patent Term Adjustment (PTA) calculation with the Notice of Allowance.

Section 1(h)(2) of the AIA Technical Corrections Act amended 35 U.S.C. 154(b)(3)(B)(i) to eliminate the requirement that the Office provide a patent term adjustment determination with the notice of allowance. See Revisions to Patent Term Adjustment, 78 Fed. Reg. 19416, 19417 (Apr. 1, 2013). Therefore, the Office is no longer providing an initial patent term adjustment determination with the notice of allowance. The Office will continue to provide a patent term adjustment determination with the Issue Notification Letter that is mailed to applicant approximately three weeks prior to the issue date of the patent, and will include the patent term adjustment on the patent. Any request for reconsideration of the patent term adjustment determination (or reinstatement of patent term adjustment) should follow the process outlined in 37 CFR 1.705.

Any questions regarding the Patent Term Extension or Adjustment determination should be directed to the Office of Patent Legal Administration at (571)-272-7702. Questions relating to issue and publication fee payments should be directed to the Customer Service Center of the Office of Patent Publication at 1-(888)-786-0101 or (571)-272-4200.

OMB Clearance and PRA Burden Statement for PTOL-85 Part B

The Paperwork Reduction Act (PRA) of 1995 requires Federal agencies to obtain Office of Management and Budget approval before requesting most types of information from the public. When OMB approves an agency request to collect information from the public, OMB (i) provides a valid OMB Control Number and expiration date for the agency to display on the instrument that will be used to collect the information and (ii) requires the agency to inform the public about the OMB Control Number's legal significance in accordance with 5 CFR 1320.5(b).

The information collected by PTOL-85 Part B is required by 37 CFR 1.311. The information is required to obtain or retain a benefit by the public which is to file (and by the USPTO to process) an application. Confidentiality is governed by 35 U.S.C. 122 and 37 CFR 1.14. This collection is estimated to take 12 minutes to complete, including gathering, preparing, and submitting the completed application form to the USPTO. Time will vary depending upon the individual case. Any comments on the amount of time you require to complete this form and/or suggestions for reducing this burden, should be sent to the Chief Information Officer, U.S. Patent and Trademark Office, U.S. Department of Commerce, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. DO NOT SEND FEES OR COMPLETED FORMS TO THIS ADDRESS. SEND TO: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450. Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no persons are required to respond to a collection of information unless it displays a valid OMB control number.

Privacy Act Statement

The Privacy Act of 1974 (P.L. 93-579) requires that you be given certain information in connection with your submission of the attached form related to a patent application or patent. Accordingly, pursuant to the requirements of the Act, please be advised that: (1) the general authority for the collection of this information is 35 U.S.C. 2(b)(2); (2) furnishing of the information solicited is voluntary; and (3) the principal purpose for which the information is used by the U.S. Patent and Trademark Office is to process and/or examine your submission related to a patent application or patent. If you do not furnish the requested information, the U.S. Patent and Trademark Office may not be able to process and/or examine your submission, which may result in termination of proceedings or abandonment of the application or expiration of the patent.

The information provided by you in this form will be subject to the following routine uses:

1. The information on this form will be treated confidentially to the extent allowed under the Freedom of Information Act (5 U.S.C. 552) and the Privacy Act (5 U.S.C. 552a). Records from this system of records may be disclosed to the Department of Justice to determine whether disclosure of these records is required by the Freedom of Information Act.
2. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, in the course of presenting evidence to a court, magistrate, or administrative tribunal, including disclosures to opposing counsel in the course of settlement negotiations.
3. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Member of Congress submitting a request involving an individual, to whom the record pertains, when the individual has requested assistance from the Member with respect to the subject matter of the record.
4. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to a contractor of the Agency having need for the information in order to perform a contract. Recipients of information shall be required to comply with the requirements of the Privacy Act of 1974, as amended, pursuant to 5 U.S.C. 552a(m).
5. A record related to an International Application filed under the Patent Cooperation Treaty in this system of records may be disclosed, as a routine use, to the International Bureau of the World Intellectual Property Organization, pursuant to the Patent Cooperation Treaty.
6. A record in this system of records may be disclosed, as a routine use, to another federal agency for purposes of National Security review (35 U.S.C. 181) and for review pursuant to the Atomic Energy Act (42 U.S.C. 218(c)).
7. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the Administrator, General Services, or his/her designee, during an inspection of records conducted by GSA as part of that agency's responsibility to recommend improvements in records management practices and programs, under authority of 44 U.S.C. 2904 and 2906. Such disclosure shall be made in accordance with the GSA regulations governing inspection of records for this purpose, and any other relevant (i.e., GSA or Commerce) directive. Such disclosure shall not be used to make determinations about individuals.
8. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to the public after either publication of the application pursuant to 35 U.S.C. 122(b) or issuance of a patent pursuant to 35 U.S.C. 151. Further, a record may be disclosed, subject to the limitations of 37 CFR 1.14, as a routine use, to the public if the record was filed in an application which became abandoned or in which the proceedings were terminated and which application is referenced by either a published application, an application open to public inspection or an issued patent.
9. A record from this system of records may be disclosed, as a routine use, to a Federal, State, or local law enforcement agency, if the USPTO becomes aware of a violation or potential violation of law or regulation.

Notice of Allowability	Application No. 13/686,664	Applicant(s) CLEARY ET AL.	
	Examiner KYUNG SOOK CHANG	Art Unit 1613	AIA (First Inventor to File) Status No

-- The MAILING DATE of this communication appears on the cover sheet with the correspondence address--

All claims being allowable, PROSECUTION ON THE MERITS IS (OR REMAINS) CLOSED in this application. If not included herewith (or previously mailed), a Notice of Allowance (PTOL-85) or other appropriate communication will be mailed in due course. **THIS NOTICE OF ALLOWABILITY IS NOT A GRANT OF PATENT RIGHTS.** This application is subject to withdrawal from issue at the initiative of the Office or upon petition by the applicant. See 37 CFR 1.313 and MPEP 1308.

1. ☒ This communication is responsive to 06/18/2014.
☐ A declaration(s)/affidavit(s) under 37 CFR 1.130(b) was/were filed on _____.
2. ☐ An election was made by the applicant in response to a restriction requirement set forth during the interview on _____; the restriction requirement and election have been incorporated into this action.
3. ☒ The allowed claim(s) is/are 7-21, 27-40 and 43-50. As a result of the allowed claim(s), you may be eligible to benefit from the **Patent Prosecution Highway** program at a participating intellectual property office for the corresponding application. For more information, please see http://www.uspto.gov/patents/init_events/pph/index.jsp or send an inquiry to PPHfeedback@uspto.gov.
4. ☐ Acknowledgment is made of a claim for foreign priority under 35 U.S.C. § 119(a)-(d) or (f).

Certified copies:

a) ☐ All b) ☐ Some *c) ☐ None of the:

1. ☐ Certified copies of the priority documents have been received.
2. ☐ Certified copies of the priority documents have been received in Application No. _____.
3. ☐ Copies of the certified copies of the priority documents have been received in this national stage application from the International Bureau (PCT Rule 17.2(a)).

* Certified copies not received: _____.

Applicant has THREE MONTHS FROM THE "MAILING DATE" of this communication to file a reply complying with the requirements noted below. Failure to timely comply will result in ABANDONMENT of this application.
THIS THREE-MONTH PERIOD IS NOT EXTENDABLE.

5. ☐ CORRECTED DRAWINGS (as "replacement sheets") must be submitted.
☐ including changes required by the attached Examiner's Amendment / Comment or in the Office action of Paper No./Mail Date _____.

Identifying Indicia such as the application number (see 37 CFR 1.84(c)) should be written on the drawings in the front (not the back) of each sheet. Replacement sheet(s) should be labeled as such in the header according to 37 CFR 1.121(d).

6. ☐ DEPOSIT OF and/or INFORMATION about the deposit of BIOLOGICAL MATERIAL must be submitted. Note the attached Examiner's comment regarding REQUIREMENT FOR THE DEPOSIT OF BIOLOGICAL MATERIAL.

Attachment(s)

1. ☐ Notice of References Cited (PTO-892) 2. ☒ Information Disclosure Statements (PTO/SB/08), Paper No./Mail Date <u>01/07/2013</u> 3. ☐ Examiner's Comment Regarding Requirement for Deposit of Biological Material 4. ☐ Interview Summary (PTO-413), Paper No./Mail Date _____	5. ☒ Examiner's Amendment/Comment 6. ☒ Examiner's Statement of Reasons for Allowance 7. ☒ Other <u>updated BIB</u>.
--	---

/ERNST V ARNOLD/
Primary Examiner, Art Unit 1613

The present application is being examined under the pre-AIA first to invent provisions.

Detailed Action

Claims 7-21, 27-40 and 43-50 are pending and claims 44-50 were withdrawn.

Applicants' response and Terminal Disclaimers filed on 06/18/2014 are acknowledged.

Withdrawn Rejections

Applicant's response along with Terminal Disclaimers filed 06/18/2014 is acknowledged and have been fully considered. The Examiner has re-weighed all the evidence of record. Any rejection and/or objection not specifically addressed below is herein withdrawn.

In particular, by way of Applicants' submission of the Terminal Disclaimers, the non-statutory double patenting rejections have been withdrawn.

Rejoinder

Since claim 8 is directed to an allowable product pursuant to the procedures set forth in MPEP 821.04(p), previously withdrawn claims 44-50 from consideration as a result of a restriction requirement are hereby rejoined and fully examined for patentability under 37 CFR 1.104.

Because all claims previously withdrawn from consideration under 37 CFR 1.143 have been rejoined, the restriction requirement as set forth in the Office Action mailed on 07/03/2013 is hereby withdrawn. In view of the withdrawal of the restriction

Application/Control Number: 13/686,664

Page 3

Art Unit: 1613

requirement as to the rejoined inventions, applicant(s) are advised that if any claim presented in a continuation or divisional application is anticipated by, or includes all the limitations of, a claim that is allowable in the present application, such claim may be subject to provisional statutory and/or nonstatutory double patenting rejections over the claims of the instant application. Once the restriction requirement is withdrawn, the provisions of 35 U.S.C. 121 are no longer applicable. See *In re Ziegler*, 443 F.2d 1211, 1215, 170 USPQ 129, 131-32 (CCPA 1971). See also MPEP § 804.01.

Further, the Examiner contacted Applicant's representative Neeta Thakur to discuss the below Examiner's Amendment on 06/26/2014. Applicant agreed to amend the claims as noted below and authorized the Examiner to enter them by way of the Examiner's Amendment.

As a result, the application places the case in condition for allowance and therefore the objection/rejections are withdrawn.

EXAMINER'S AMENDMENT

With respect to the proposed claims, an examiner's amendment to the record appears below. Should the changes and/or additions be unacceptable to applicant, an amendment may be filed as provided by 37 CFR 1.312. To ensure consideration of such an amendment, it must be submitted no later than the payment of the issue fee.

In claim 44,

after "comprising" (line 1), please delete "about 400mg of GS-7977" and insert ---
the unit dosage form of claim 28 ---.

after "to obtain" (line 5), please delete "a" and insert ---the ---.

In claim 47,

after "the composition" (line 1), please delete "according to claim 1".

In claim 49,

after "the unit dosage form" (line 1), please delete "according to claim 28".

In claim 50,

After "the unit dosage form" (line 1), please delete "according to claim 28".

Reasons for allowance

The following is an examiner's statement of reasons for allowance:

The prior art including the applied references does not disclose or suggest the claimed polymorph: the crystalline GS-7977 has XRPD 2 θ --reflections ($^{\circ}$) at about: 6.1 and 12.7 as recited in claim 3. For example, while the closest prior art of Ross (US publication application no. 2010/0298257) does teach crystalline GS-7977 has XRPD 2 θ --reflections ($^{\circ}$) at about: 5.0, 7.3, 9.4 and 18.1, it requires different polymorph. Further, submission of Terminal Disclaimers with respect to copending application no. 13/661509 and patent no. 8633309 obviates the ODP rejections and the remaining ODP

Application/Control Number: 13/686,664

Page 5

Art Unit: 1613

rejections are also withdrawn with respect to the earlier filed copending application nos. 13/875252 and 13/732725.

Now pending claims are free of art and no other outstanding issues are remaining.

Any comments considered necessary by applicant must be submitted no later than the payment of the issue fee and, to avoid processing delays, should preferably accompany the issue fee. Such submissions should be clearly labeled "Comments on Statement of Reasons for Allowance."

Conclusion

Claims 7-21, 27-40 and 43-50 are allowable.

Any inquiry concerning this communication or earlier communications from the examiner should be directed to KYUNG SOOK CHANG whose telephone number is (571)270-1392. The examiner can normally be reached on Monday through Friday from 8:00 AM until 5:30 PM.

If attempts to reach the examiner by telephone are unsuccessful, the examiner's supervisor, BRIAN YONG (BRIAN-YONG) S. KWON can be reached on (571) 272-0581. The fax phone number for the organization where this application or proceeding is assigned is 571-273-8300.

Information regarding the status of an application may be obtained from the Patent Application Information Retrieval (PAIR) system. Status information for published applications may be obtained from either Private PAIR or Public

Art Unit: 1613

PAIR. Status information for unpublished applications is available through Private PAIR only. For more information about the PAIR system, see <http://pair-direct.uspto.gov>.

Should you have questions on access to the Private PAIR system, contact the Electronic Business Center (EBC) at 866-217-9197 (toll-free). If you would like assistance from a USPTO Customer Service Representative or access to the automated information system, call 800-786-9199 (IN USA OR CANADA) or 571-272-1000.

Kyung Sook Chang
Examiner | Art Unit 1613
United States Patent and Trademark Office
Office: (571) 270-1392 | Fax: (571) 270-2392

/ERNST V ARNOLD/

Primary Examiner, Art Unit 1613