

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-117726- -5	FECHA: 2015-05-28 14:26:15
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 14-117726- -5
Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 519
Oficio: 5775
Folios: 11

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/US2012/069637				
Fecha de Presentación Internacional	14/12/2012				

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No 14-117726-00000-0000	30/Mayo/2014
Reivindicaciones:	1 – 130 del radicado No. 14-117726-00000-0000	30/Mayo/2014
	1 – 70 del radicado No. 14-117726-00004-0000	18/Febrero/2015
Oposiciones:	Radicado No 14-117726-00001-0000	Lafrancol S.A.S. 11/Septiembre/2014
Respuesta a Oposición	Radicado No. 14-117726-00003-0000	17/Diciembre/2015
Prioridad:	US 61 576 448	16/Diciembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

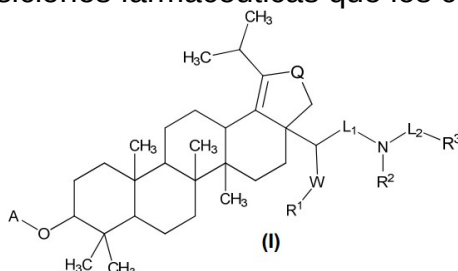
De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Dado que en la presente solicitud se evidencia pago de tasa por reivindicación adicional se procede a estudiar las 70 reivindicaciones del último capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: "DERIVADOS DE BETULINA".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar derivados de betulina, como inhibidores de la replicación de VIH, en un sujeto infectado con VIH.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos que tienen la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden.



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07C 69/753.

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

El objeto de las reivindicaciones 62 – 67 y 70, que se refieren a métodos de tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 68 – 69 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Título

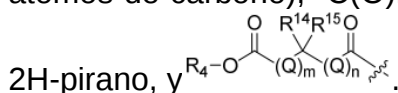
El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere a nombre genérico y por tanto no señala las características de los compuestos que se pretenden reivindicar, o la materia real de la invención, se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se observa en este punto que las reivindicaciones reclamadas de manera independiente realmente hacen parte de un solo concepto global cobijado por la reivindicación principal 1 y por lo tanto se sugiere solo dejar una reivindicación principal con sus restricciones adecuadas y las dependientes que se consideren necesarias o en su defecto remitirse exclusivamente a los compuestos particulares de la presente invención.

La reivindicación 1 no es clara y mucho menos concisa cuando menciona los siguientes sustituyentes:

- Cuando R₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -C(O)R₅, -CH₂-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), 2-tetrahidro-



- R₂ se selecciona a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 12 átomos de carbono), -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-OR₄, -alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-O-alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), -C(O)R₅, -(CH₂)_rNR₇R₈, y -(CH₂)_rN⁺(R₄)₃, en donde, cuando W es O, R₁ y R₂ se pueden tomar opcionalmente junto con los O y N con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R₁₁.

- X es un arilo (de 5 a 14 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, Y se selecciona a partir de un heterociclilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico o un heteroarilo (de 2 a 9 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico, cada uno teniendo de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de S, N u O, y Z es un cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono) monocíclico o bicíclico.

- R₂ y R₃ se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno y L₂ con los que están respectivamente unidos, para formar un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a dos grupos R₁₁.

- R₆ y R₆' se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcóxido (de 1 a 6 átomos de carbono), halo-alquilo, -Y, -(CH₂)_rNR₇R₈, -C(O)OH, y C(O)NH₂, en donde los grupos R₆ y R₆' se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros, y en donde el anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R₁₁.

- R₇ y R₈ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en -H, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), -Qaril-(R₄)_n, -NR₁₄R₁₅, -C(O)CH₃, en donde R₇ y R₈ se pueden tomar opcionalmente junto con el nitrógeno con el que están unidos, para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de -NR₅-, -O-, -S-, -S(O)-, o -SO₂-, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R₁₁.

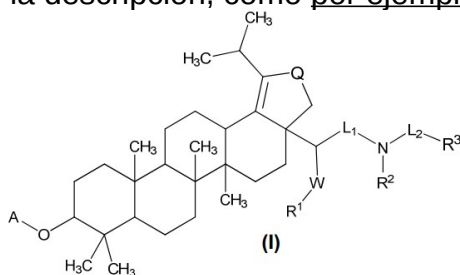
- R₁₁, R₁₂, y R₁₃ se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en oxo, hidróxido, halógeno, alcóxido (de 1 a 6 átomos de carbono), -R₆(R₉)_q, -OR₆(R₉)_q,

nitro, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, $-\text{R}_4\text{YR}_6$, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}_4$, y $-\text{CO}(\text{O})\text{R}_5$, en donde cualesquiera dos grupos R_{11} , R_{12} ó R_{13} se pueden unir opcionalmente para formar un anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros, en donde el anillo de heterociclilo o heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $-\text{NR}_5-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{SO}_2-$, y en donde el anillo de cicloalquilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R_{16} .

- R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en $-\text{H}$, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), $-\text{[C}(\text{R}_6)_2\text{]}_r$, $-\text{O[}(\text{R}_6)_2\text{]}_r$, oxo, hidroxilo, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$, $-\text{R}_{10}$, y $-\text{CO}(\text{O})\text{R}_2$, en donde R_{14} y R_{15} se pueden tomar opcionalmente junto con el átomo de carbono con el que están unidos, para formar un anillo de cicloalquilo de 3 a 8 miembros o un anillo de heterociclilo de 4 a 8 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de $-\text{NR}_5-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, o $-\text{SO}_2-$, en donde el anillo de cicloalquilo o el anillo de heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido por uno a tres grupos R_{16} .

- R_{16} se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en $-\text{H}$, halógeno, oxo, hidroxilo, alquilo (de 1 a 6 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono), cicloalquilo (de 3 a 8 átomos de carbono), $-\text{R}_6(\text{R}_9)_q$, $-\text{OR}_6(\text{R}_9)_q$, $-\text{N}(\text{R}_4)_2$, $-(\text{CH}_2)_r$ -heterociclilo, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{R}_5(\text{R}_9)_q$, $-\text{OR}_5(\text{R}_9)_q$, nitro, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{10}$, y $\text{CO}(\text{O})\text{R}_4$, con los cuales se pueden presentar múltiples opciones de posibles compuestos ya que el núcleo farmacofórico podría contener diversos anillos que no permiten conocer el objeto que se pretende proteger, máxime cuando no se especifica cuáles son los heteroátomos que conforman los heterociclos ni el número de los mismos en cada anillo. Por tal motivo se obtienen un número indefinido de compuestos que no encuentran soporte en la descripción.

Se sugiere a la solicitante restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados ó probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados en la descripción, como por ejemplo cuando:



A es	
L1 y L2 son	$-\text{CH}_2-$
W es	O
R^1 es	H
R^2 es	(dimetil-amino)-etilo
R^3 es	, donde X es un arilo, tal como fenilo.

La anterior objeción por falta de concisión y claridad aplica para las reivindicaciones 39, 40 – 46, cuando emplean las definiciones señaladas o remitirse exclusivamente a los compuestos de las reivindicaciones 47 – 57.

La reivindicación 59 no se encuentra definida correctamente, ya que se está definiendo por una característica del compuesto. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones se deben definir por sus componentes y/o sus proporciones.

La reivindicación 61 no se encuentra definida correctamente, ya que se está definiendo por un proceso al que ha sido sometido el compuesto (dispersión secada por aspersión) lo cual tampoco es correcto porque las composiciones deben se deben definir por sus por sus componentes y/o sus proporciones.

7 . Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

La sociedad Opositora señala que la presente solicitud incumple con los requisitos materiales de patentabilidad, particularmente Novedad, Nivel Inventivo y aplicación industrial. La Opositora señala que composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula (I), en donde el compuesto está en forma amorfa, o como una dispersión secada y que comprende la administración de uno o más agentes adicionales activos, son prácticas totalmente conocidas en la industria farmacéutica. La Opositora también señala, en cuanto a las composiciones y combinaciones farmacéuticas, que no se puede otorgar el beneficio patentario a productos que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico-farmacéutico, como es el caso de la molécula de Abacavir. La Opositora señala que así es como en “The Merck Index” se enseña que la molécula de Abacavir, se encuentra plenamente bajo conocimiento del público desde un tiempo considerable y que ostenta beneficios patentarios concedidos con números EP349242 y US5034394. La Opositora señala que las combinaciones de productos como se reclaman en la presente invención no pueden ser objeto de patente, y que existen documentos que afectan los requisitos de patentabilidad, tales como WO2009082818, WO2011100308, US2011218204, US2010190795, WO2010053817 y US2006205697.

Respuesta de la Solicitante

Como respuesta a la Oposición presentada por la sociedad Lafrancol S.A.S., la Solicitante señala que la Opositora desconoce totalmente el objeto de la presente invención ya que en la presente solicitud se reclaman particularmente compuestos de fórmulas I y II, que son adecuados para tratar infecciones causadas por VIH y que presentan mejoría significativa a la maduración de maduración en el procesamiento de Gag y logran influenciar una amplia gama de secuencias Gag clínicamente relevantes y no se centra en proteger el compuesto Abacavir. Señala además, que en la presente solicitud se reclaman compuestos que cumplen con los requisitos de novedad, por las diferencias estructurales frente a los documentos del informe de búsqueda internacional, del cual no realizó un análisis que demuestre que afecte la patentabilidad, y de nivel inventivo, ya que los compuestos reclamados mejoran la cobertura de polimorfismo del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), mejoran la potencia *in vitro* (EC₅₀), reducir la AUC objetivo humana clínica proyectada, potencialmente reducir cualquier ventana de toxicidad mediante la disminución de la dosificación requerida para ser eficaces y reducir el impacto del enlace de la proteína y/o del cambio en suero después de la AUC objetivo clínica proyectada. La solicitante realiza una comparación entre el compuesto 51 de la presente invención y el agente Bevirimat para sustentar el efecto técnico inesperado de la presente

invención y compara también las diferencias estructurales de los compuestos de la presente invención frente a los compuestos del documento WO2011/100308, mencionando que no existen sugerencias en el arte previo para llegar a los compuestos de la presente invención. Por último la solicitante señala que la combinación farmacéutica sí es considerada como una invención y que cuando tales combinaciones involucren una nueva molécula no se puede afirmar que la solicitud incumple los requisitos de patentabilidad y por lo tanto solicita que se debe considerar infundada la Oposición y además que los compuestos aquí reclamados cumplen todos los requisitos de patentabilidad.

Respuesta del Examinador Técnico

En respuesta a los argumentos presentados por la sociedad Opositora Lafrancol S.A.S. y de la Solicitante, se encuentra que:

Si bien es cierto que la molécula de Abacavir, está plenamente identificadas en el campo químico-farmacéutico, en “The Merck Index” y en las patentes concedidas en diferentes oficinas a nivel internacional, no se están presentando documentos que divulguen o sugieran los compuestos de fórmulas I y II, solos, en composiciones farmacéuticas que los contienen, o en asociación con alguno de éstos, como lo quiere hacer notar el Opositor. Por otra parte, también es cierto que existen unos documentos de patentes que revelaban tales moléculas en particular, pero no se realizó un análisis argumentativo o comparativo en donde se pueda sustentar cómo los documentos de dicho informe afectan la presente invención. En conclusión, la Oposición presentada por la solicitante no desvirtuó los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, es decir, el 16 de diciembre de 2011.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009082818	“Novel c-21-keto lupane derivatives preparation and use thereof”	09/Julio/2009

El documento D1 ¹ divulga derivados C-21-ceto lupano los cuales presentan actividad anti VIH y por tanto adecuados contra dicha infección.

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

Las reivindicaciones 1 y 39 a 42 consisten en “*Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula I...*” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pliego reivindicatorio del radicado No. 14-117726-00004-0000).

¹URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009082818&KC=&locale=en_EP&FT=E)

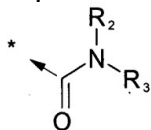
CC=WO&NR=2009082818&KC=&locale=en_EP&FT=E

Las reivindicaciones 43 a 46 consisten en “*Un compuesto que tiene la estructura de la fórmula II...*” en donde los sustituyentes son como se encuentran allí definidos (ver pliego reivindicatorio del radicado No. 14-117726-00004-0000)

enlazadores de compuestos conocidos son posibilidades plenamente conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia, quien con sus conocimientos en química orgánica heterocíclica y a partir de la bibliografía básica puede realizar cambios en cualquiera de sus sustituyentes o en los heteroátomos de anillos conocidos, como ocurre con los isómeros clásicos en donde los grupos y átomos univalentes pueden ser reemplazados como una opción alternativa de modificación de sustituyentes funcionales ², es decir, que se sabe que con algunas modificaciones en los sustituyentes, se pueden lograr cambios en las propiedades del compuesto íntimamente relacionadas con su actividad o con el efecto técnico a esperar como es, por ejemplo, incrementar la potencia o el índice (relación) terapéutica como el LD₅₀, ED₅₀ o el EC₉₀ a partir de algunas modificaciones en la posición de los heteroátomos del anillo principal o en la posición de sus sustituyentes. Lo anterior es importante, porque en la presente invención simplemente se modifican los sustituyentes de compuestos con actividad demostrada y conocida, pero que como se vio anteriormente al no realizar un ensayo comparativo, no es posible atribuir un efecto técnico inesperado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proporcionar derivados de betulina, como inhibidores de la replicación de VIH, alternativos a los ya revelados en el arte previo?

El documento D1 ya realizaba sugerencias claras y puntuales para llegar a los compuestos aquí reclamados. En dicho documento se revelan compuestos que son análogos estructurales derivados de betulina, que actúan como inhibidores de la replicación de VIH y en cuya posición 3a del anillo central se propone una sustitución tipo



En consecuencia, cualquier persona normalmente versada en la materia al observar los compuestos de la anterioridad D1, y con sus conocimientos básicos y simples en química heterocíclica, habría podido sugerir compuestos muy similares, con pequeñas variaciones estructurales en la sustitución de la posición 3a del anillo central, como una alternativa para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1, 39 a 42 y 43 a 46 de la presente solicitud. Por lo cual se consideran obvias.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 –38 y las reivindicaciones 47 – 61 no mencionan alguna característica inventiva adicional, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2009082818	1 – 61	Nivel Inventivo

² **Silverman, R. B.**, "The organic Chemistry of Drugs Design and Drug Action". Elsevier. Northwestern University. Second Edition. Evanstons Illinois. 2004. pág. 29, table 2.2.

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.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-02

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo