

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Resolución N° 81858

Ref. Expediente N° NC2016/0000881

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

**EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

**CONSIDERANDO**

**PRIMERO:** Que mediante Resolución No. 42648 del 27 de junio de 2016, el Superintendente de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “DERIVADOS DE LOS NUCLEÓSIDOS SUSTITUÍDOS EN 4’– AZIDO, 3’– FLUORO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL RNA DEL HCV”, solicitud tramitada en el expediente 14-133951, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

**SEGUNDO:** Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 11 de agosto de 2016, con el No. NC2016/0000881, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad RIBOSCIENCE, LLC interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente señala que divide la presente solicitud de patente de invención de forma que:

- La solicitud original compuesta por 10 reivindicaciones, las cuales corresponden a las presentadas en respuesta al Oficio No. 13083 con la solicitud de patente 14-133.951.
- Una solicitud divisional con radicado No. NC2016/0000882 del 11 de agosto de 2016, que comprende 15 reivindicaciones que encuentran pleno sustento en el capítulo descriptivo y reivindicatorio originalmente presentado para la solicitud original.

Posteriormente, mediante radicado No. NC2017/0010055 del 3 de octubre de 2017 la recurrente modifica nuevamente el pliego reivindicatorio de forma que:

- La solicitud original cuenta ahora con un capítulo reivindicatorio compuesto por 8 cláusulas, las cuales corresponden de forma literal a las reivindicaciones 1 a 8 del capítulo reivindicatorio de la solicitud original bajo el radicado No. 14-133951-00007-0000 del 08 de febrero de 2016.
- La solicitud divisional con radicado NC2016/0000882 cuenta ahora con un capítulo reivindicatorio compuesto por 2 cláusulas, las cuales corresponden de forma literal a las reivindicaciones 9 y 10 del capítulo reivindicatorio de la solicitud original bajo el radicado No. 14-133951-00007-0000 del 08 de febrero de 2016.

La recurrente argumenta frente a la referencia Smith et. al. que esta se “*dirige hacia la selección de análogos de 2'-deoxi nucleósidos y 2) también es fundamental para el nivel*

## Resolución N° 81858

Ref. Expediente N° NC2016/0000881

*inventivo de la presente solicitud tener en cuenta que tal referencia aleja a la persona versada en la materia a seleccionar análogos de nucleósidos 4'-N3 3'sustituídos, en general, como se ha señalado en la página 2973, en virtud de la última frase de las Conclusiones: 'Los derivados en la posición 3' de 4'-azidocitidina no mostraron potencia antiviral en cultivo celular, presumiblemente debido a la fosforilación ineficiente' (...) Esta conclusión se hace específicamente porque el compuesto 28 en Smith et al. -el único compuesto probado en Smith et al. con los mismos sustituyentes y estereoquímica en las posiciones 2' y 3, tal como los compuestos de la presente solicitud- tenía una  $CI_{50}$  indeterminada y una  $EC_{50}$  de  $>100$ . En consecuencia, debido a que Smith et al. aleja de la combinación 4'-N3, 3'-F, 2'-OH de análogos de nucleósidos para el VHC, esta combinación no había sido discutida hasta que la Investigación llevada a cabo resultó en la presente solicitud".*

Por otro lado, la recurrente señala frente a la enseñanza de McGuigan, Klumpp et al. que "(...) en la última frase del artículo en la página 4253, establece específicamente que el compuesto 'líder' 5h, el cual es un análogo de la citidina sin ninguna sustitución en la posición 3', 'puede representar un punto de partida útil'. Por lo tanto, los autores encontraron que el compuesto 5h, que tiene un grupo 3'-hidroxi pero ninguna otra sustitución, era el más prometedor para el desarrollo de un inhibidor de VHC. Esta es una enseñanza que aleja de la obtención de los compuestos reivindicados de la presente invención que requieren una combinación de 3'-desoxi, 3'-fluoro para la actividad contra el VHC".

La recurrente explica que el artículo J. Med. Chem., 1991, 34, 2195 "(...) proporciona una enseñanza que aleja del desarrollo de profármacos de nucleósidos 3'-fluoro porque el hecho es que sólo un análogo de base, adenosina, fue algo más efectivo que el resto de los análogos de bases, aún inactivos probados, lo cual no indica que habría incentivo para desarrollar análogos de bases 3'-fluoro en absoluto. De hecho, el análogo de adenosina 3'-fluoro probado fue sólo ligeramente activo contra los virus que no eran VHC. Por lo tanto, uno podría razonablemente no estar motivado para probar análogos de nucleósidos 3'-fluoro como inhibidores de VHC sobre la base de las enseñanzas de esta referencia".

Frente al documento D1, la recurrente aclara que "(...) sólo reporta datos biológicos para compuestos que tienen combinaciones de 2'-F, 2'-metilo, 3'-OH, y 4'-N3, todos con la misma estereoquímica. (...) Esto hace que el documento D1, a pesar de ser la técnica anterior más próxima de acuerdo con el señor Examinador, sea una enseñanza que aleje la obtención de la presente invención, la cual difiere de los ejemplos ensayados en D1 en que sus compuestos: 1) no tienen un grupo 2'-fluoro, 2) no tienen un grupo 2'-metilo, 3) no tienen un grupo 2'-OH, 4) no tienen un grupo 3'-OH, y 5) tienen un grupo 3'-fluoro (...)"

Con relación al efecto técnico, la recurrente comenta que "los ensayos biológicos de los compuestos de la presente invención demuestran que muy leves cambios en la estructura pueden dar lugar a grandes cambios en la actividad. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 6 tiene una  $CI_{50}$  de 32  $\mu M$  y difiere sólo en un átomo de carbono del compuesto del Ejemplo 4 en la posición R3, donde dicho compuesto tiene una  $CI_{50}$  de  $>100 \mu M$ . Sin embargo, el compuesto del Ejemplo 6, con una  $CI_{50}$  de 32  $\mu M$ , difiere de la del Ejemplo 3, que tiene una  $CI_{50}$  de  $\sim 79 M$ , por una base de pirimidina diferente -citidina en lugar de uridina-. Estos resultados inesperados hacen hincapié en la muy alta imprevisibilidad de las relaciones estructura-actividad asociadas con la química de nucleósidos. Por lo tanto, una importante diferencia en la estructura, tal como la diferencia entre análogos 3'-F, 2'-OH y análogos 2'-F, 3'-OH no debe subestimarse con respecto a las relaciones estructura-actividad resultantes para una indicación dada".

Resolución N° 81858

Ref. Expediente N° NC2016/0000881

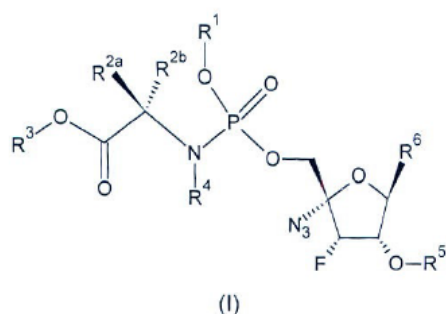
Por lo anterior la recurrente concluye que “(...) la combinación específica de las enseñanzas de los documentos de la anterioridad de ninguna manera podría resultar obvia o evidente para el técnico medianamente versado en la materia pues nada dentro de los documentos del arte previos, ni en sus conocimientos generales del campo técnico, le proporcionaría una expectativa razonable de que tal agrupación particular de enseñanzas lo conducirían a los compuestos de la presente invención”.

**TERCERO:** Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

En lo relacionado con solicitud divisional presentada mediante radicado No NC2016/0000882 el 11 de agosto de 2016, se aclara a la recurrente que será estudiada en trámite independiente y decidida en el respectivo expediente.

En cuanto al nuevo capítulo reivindicatorio destinado a la presente solicitud de patente de invención allegado con el memorial No. NC2017/0010055 del 3 de octubre de 2017, esta Oficina se permite indicar que al tenor de la reivindicación 1 se presenta:

1. El compuesto con la fórmula I:



En el que:

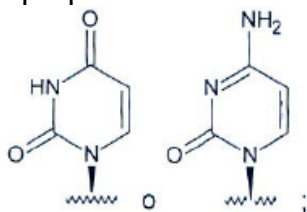
R<sup>1</sup> es H, fenilo o naftilo;

R<sup>2a</sup> y R<sup>2b</sup> son independientemente H y metilo;

R<sup>3</sup> es isopropilo, etilo o bencilo;

R<sup>4</sup> es H;

R<sup>5</sup> es H o propioniloxilo.



R<sup>6</sup> es

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

**Resolución N° 81858**

Ref. Expediente N° NC2016/0000881

En lo relacionado con la referencia Smith et. al., esta Oficina encuentra que efectivamente le asiste la razón a la recurrente en el sentido de que se dirige a la selección de análogos de 2'-deoxi nucleósidos. Además, explica que los derivados en la posición 3' de 4'-azidocitidina no mostraron potencia antiviral en cultivo celular tal como se evidencia para el compuesto 28 allí divulgado, el cual presenta los mismos sustituyentes y estereoquímica en las posiciones 2' y 3' al igual que los compuestos reclamados en la presente solicitud de patente de invención. El IC<sub>50</sub> y el EC<sub>50</sub> para el compuesto 28 resultó indeterminado o >100 respectivamente. Por lo tanto, la publicación de Smith et. al. aleja a la persona medianamente versada en la materia de la combinación 4'-N3, 3'-F, 2'-OH de los análogos de nucleósidos para el VHC definidos en las reivindicaciones presentadas con el radicado No. 14-133951-00007-0000 del 8 de febrero de 2016.

Por otro lado, la referencia de McGuigan, Klumpp et al. describe profármacos de fosforamidato de 4' azidocitidina, de los cuales de un total de 55 compuestos sólo 3 presentaron un mejoramiento en potencia 2 veces mayor. Por lo que se puede deducir, que la mayoría de profármacos son menos activos que el nucleósido original (IC<sub>50</sub> = 1,2 M), y la forma más eficaz de todas las opciones de (IC<sub>50</sub>=0,38 M) comprendía un grupo funcional fenilo en combinación con un éster etílico de alanina. Adicionalmente, el compuesto 5h 'líder' el cual es un análogo de la citidina y tiene un grupo 3'-hidroxi pero ninguna otra sustitución en la posición 3', representa ser el más efectivo como inhibidor de VHC. Por lo tanto, esta Oficina concluye que las enseñanzas brindadas por el citado documento también alejarían a la persona medianamente versada en la materia para obtener los compuestos reclamados en la presente solicitud de patente de invención, puesto que no divulgan la combinación de 3'-desoxi, 3'-fluoro para la actividad contra el VHC.

Con respecto al artículo J. Med. Chem., 1991, 34, 2195, se encuentra que divulga un análogo de adenosina 3'-fluoro el cual es ligeramente activo contra los virus que no eran VHC. Adicionalmente los nucleósidos allí divulgados con patrón de sustitución 3'-deoxi-3' fluoro son conocidos por ser citostáticos y, además, funcionan de manera opuesta a sus análogos de ribonucleósidos. También se encontró, que los análogos de 3'-deoxi-3'fluoro uridina y citidina son inactivos contra todos los virus ensayados, y los análogos de guanósina fueron en gran medida inactivos y algo activos contra algunos virus. Por lo tanto, esta Oficina concluye que a partir de los resultados obtenidos en el citado artículo, para la persona medianamente versada en la materia no hubiera sido obvio desarrollar los compuestos de la presente solicitud de patente de invención con una actividad satisfactoria sobre HCV.

Frente al documento D1, esta Oficina encuentra que no describe ni ejemplifica ninguno de los compuestos reivindicados en la presente solicitud de patente de invención. D1 difiere de los compuestos reclamados en la presente solicitud de patente de invención en el sentido de que no tienen un grupo 2'-fluoro, un grupo 2'-metilo, un grupo 2'-OH, un grupo 3'-OH y tampoco un grupo 3'-fluoro.

Con relación al efecto técnico logrado por los compuestos reclamados en la presente solicitud de patente de invención, esta Oficina encuentra que radica en que estos incluyen características estructurales que permiten inhibir de forma eficiente y altamente selectiva en la replicación del RNA de VHC y, además, no son citotóxicos tal como se evidencia en la página 55 de la descripción de la presente solicitud. Es importante resaltar, que los resultados inesperados obtenidos con los compuestos de la invención se evidencian aún más cuando se reportan valores de IC<sub>50</sub> diferentes por variaciones en su estructura química tal como se evidencia y lo afirma la recurrente para los ejemplos 6 (32 µM), 4 (> 100 µM) y 3 (79 µM) .

## Resolución N° 81858

Ref. Expediente N° NC2016/0000881

Así las cosas, esta Oficina concluye que la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 no permite anticipar o sugerir los compuestos derivados de nucleósidos reclamados en la presente solicitud de patente de invención ya que no revela de manera específica las características técnicas esenciales estructurales, ni tampoco su efecto inhibitorio eficiente y altamente selectivo en la replicación del RNA de VHC.

**CUARTO:** De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en el presente caso las reivindicaciones 1 a 8 incluidas en el escrito radicado bajo el No NC2017/0010055 del 3 de Octubre de 2017 cumplen con los requisitos de patentabilidad de que trata el artículo 14 de la Decisión 486 y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Revocar la decisión contenida en la Resolución No. 42648 del 27 de junio de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

**“DERIVADOS DE LOS NUCLEÓSIDOS SUSTITUÍDOS EN 4’- AZIDO, 3’- FLUORO  
COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL RNA DEL HCV”**

**Clasificación IPC:** C07H 19/06 // 19/16; A61K 31/7072 // 31/708; A61P 31/14.

**Reivindicación(es):** 1 a 8 incluidas en el radicado N° NC2017/0010055.

**Titular(es):** RIBOSCIENCE, LLC.

**Domicilio(s):** Palo Alto, California, Estados Unidos de América.

**Inventor(es):** Mark Smith; Francisco Xavier Talamas; Jing Zhang; Zhuming Zhang

**Prioridad(es) N°:** 61/577,712 **Fecha:** 20 de diciembre de 2011 **País:** US.

**Solicitud internacional N°:** PCT/EP2012/075688 **Fecha:** 17 de diciembre de 2012.

**Vigente desde:** 17 de diciembre de 2012. **Hasta:** 17 de diciembre de 2032.

**ARTÍCULO TERCERO:** El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

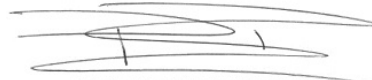
Resolución N° **81858**

Ref. Expediente N° NC2016/0000881

**ARTÍCULO CUARTO:** Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad RIBOSCIENCE, LLC., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse terminado el procedimiento administrativo.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá D.C., a los 11 de diciembre de 2017



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO  
Superintendente de Industria y Comercio