

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-GILEAD PHARMASSET 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.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de Julio 11 de 2017 y a mi solicitud de plazo de Octubre 5 de 2017.
2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **9964** en relación al Nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.
3. **MODIFICACIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO DE LA SOLICITUD.**

Me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar una modificación al **capítulo reivindicatorio** actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones establecidas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con la mencionada modificación al **capítulo reivindicatorio**, me permito resaltar que ésta no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que las nuevas reivindicaciones definen de forma más precisa y limitada la composición para tratar el virus de la hepatitis C, la cual es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- Se especificó que las composiciones de las **reivindicaciones 1 y 4** y la forma de dosificación unitaria de la **reivindicación 9** poseen una porción intragranular y una

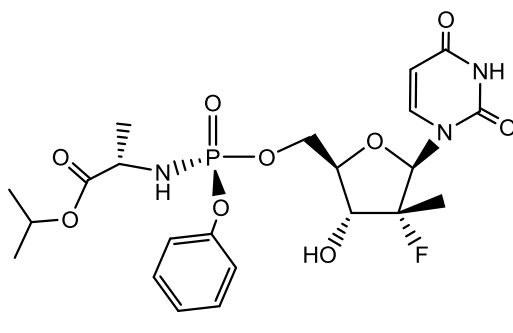
porción extragranular. Dichas modificaciones tienen sustento en las páginas 27 a 30 y 50 a 55 del capítulo descriptivo.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 11 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de la composición para tratar el virus de la hepatitis C, que es objeto de la presente solicitud, y que cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION.

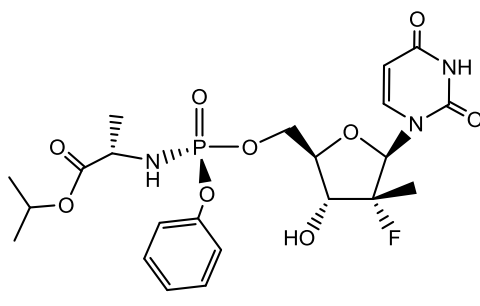
Primeramente, me permito mencionar que en el nuevo capítulo reivindicatorio la materia reclamada presenta las siguientes características esenciales:

Una composición farmacéutica que comprende una porción intragranular que comprende un compuesto cristalino que tiene la estructura:



celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y una porción extragranular que comprende celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Junto con las siguientes cantidades de cada componente:

- i) La composición farmacéutica comprende de 25% a 35% p/p, sólo 33% p/p o 400 mg de un compuesto cristalino 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

Así mismo, me permito destacar las ventajas de las composiciones farmacéuticas reclamadas en la presente solicitud, las cuales son útiles para el tratamiento del VHC.

Dichas ventajas son:

- ✓ La composición divulgada en la presente invención utiliza la forma cristalina 6 del GS-7977 como principio activo, debido a que esta forma cristalina presenta **características sorprendentes** tales como:
 - i) Comienza a fundir a alrededor de los 121°C;
 - ii) No es higroscópica, ya que presenta una absorción de humedad del 0.2% a temperatura ambiente y con un 90% de humedad relativa;
 - iii) Además de ser químicamente estable cuando se almacena en condiciones abiertas a 40°C/75% de humedad relativa durante 30 días (Líneas 19 a 23 de la página 14 de la memoria descriptiva).
- ✓ Las particularidades de la forma 6 de GS-7977, enseñadas en la presente invención, permiten la incorporación en la composición farmacéutica de una gran proporción de la celulosa microcristalina en la composición intragranular. La anterior característica lleva a la reducción de la disgregación de las partículas y de la variabilidad de la composición, además a un aumento de la uniformidad del contenido de los comprimidos.
- ✓ En el nuevo capítulo reivindicatorio, que se presenta junto con este memorial, se especifica que la composición reclamada posee una porción intragranular y otra porción extragranular, características que ayudan a mejorar la friabilidad, la

compresibilidad, la resistencia a la fractura del comprimido, y promueven la liberación del fármaco.

A la luz de las anteriores consideraciones, me permito concluir ante ese Despacho que las composiciones farmacéuticas reclamadas 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 ya que comprenden la forma cristalina 6 del compuesto GS-7977 y una combinación particular de excipientes.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

A este respecto, el Señor Examinador considera que la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 11 carecen de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos US 2011251152 (**D1**) y DE 102008057284 (**D3**).

5.1. **Diferencias de la presente invención frente al Documento D1.**

El Señor Examinador inicialmente asegura que el documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicaciones 1, 4 y 9 porque divulga composiciones que comprenden 5-95% de sofosbuvir, junto a auxiliares aceptables, tales como rellenos, desintegrantes (CMC), deslizantes y lubricantes.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Señor Examinador establece que la diferencia entre la invención de la presente solicitud y la composición del documento D1 consiste en las proporciones definidas de los componentes de la composición dentro de la materia reclamada.

Así mismo, el Señor Examinador afirma que las reivindicaciones 2, 3, 5 a 8, 10 y 11 no mencionan características que concedan nivel inventivo al objeto de la solicitud.

Frente a lo anterior, me permito mencionar que a pesar de que el documento D1 divulga la caracterización y los métodos de síntesis de nucleósidos derivados de fosforamidatos, este no menciona de manera explícita una composición farmacéutica.

De esta manera, me permito señalar que D1 presenta una lista de posibles excipientes (párrafos [120] a [124]) para posibles composiciones pero no muestra ejemplos o datos concretos sobre las mismas. De esta manera, se puede afirmar que, contrario a lo que afirma el examinador, D1 no reclama ni muestra en ningún momento una composición concreta. Además, me permito sostener que D3 no incluye en ningún momento los componentes exactos que se reclaman en la presente invención, ya que en

ese documento no se menciona ni el manitol ni la celulosa microcristalina como componentes probables de la composición, los cuales si son mencionados y reclamados en la presente solicitud.

Igualmente, me permito señalar que en los modos de administración descritos en el documento D1 se emplean indistintamente las formas cristalinas del compuesto 4 (en el caso de la presente invención el compuesto GS-7977). Esta situación resulta ser de especial relevancia ya que en la invención de la presente solicitud se usa específicamente la forma cristalina 6 de GS-7977 en las composiciones reclamadas. Esto último, debido a que la forma cristalina 6 de GS-7977 mostró características sorprendentes no divulgadas en el estado de la técnica, tal como se mencionó en la sección anterior.

Junto a lo anterior, me permito mencionar que en la descripción de la presente solicitud se muestra, por ejemplo, que al usar la forma cristalina 1 de GS-7977 en una composición es necesario usar celulosa microcristalina de baja humedad ya que esta forma cristalina es sensible a la humedad. Para este caso se obtuvo como resultado que este excipiente se distribuyera en mayor proporción en la porción extragranular de la composición, evitando así la distribución uniforme del componente activo junto con la celulosa cristalina en la porción intragranular. En consecuencia esta última composición no logró las características deseables de estabilidad que si presentó la composición reclamada en la presente solicitud.

En conclusión, me permito aclarar que el documento de D1 no muestra proporciones definidas de componentes para composición alguna, alejándose de la composición reclamada en la presente solicitud, en donde sí se muestran unas cantidades definidas y, además, se muestran las ventajas de dichas composiciones reclamadas.

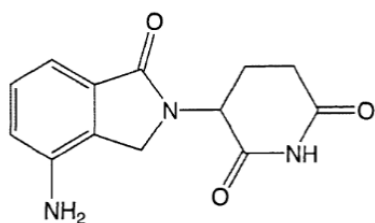
5.2. El documento de D3 no divulga información que, combinada con la información de D1, hagan obvia la presente solicitud.

Por otro lado, el señor examinador establece que las cantidades definidas de los componentes tales como materiales de adhesión, deslizantes y lubricantes para fabricar composiciones de un activo cristalino, que se pueden formular por compresión del polvo seco con el fin de mantener estabilidad, ya están divulgadas en el documento D3.

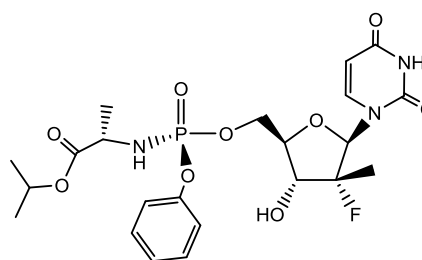
En consecuencia, el Señor Examinador establece que la persona normalmente versada en la materia incluiría las cantidades definidas de relleno, desintegrante y lubricante del documento D3 dentro de las composiciones de la anterioridad D1 con la expectativa de mantener una estabilidad del activo, para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1, 4 y 9.

Con respecto a las afirmaciones del Señor Examinador, me permito afirmar que el documento D3 al combinarse con D1 no afecta de ninguna manera el nivel inventivo de la presente aplicación. Dicha afirmación se basa en los argumentos que se darán a continuación.

Inicialmente, me permito aclarar que D3 como principio activo utiliza la lenalidomida, la cual es un derivado de talidomida y es usada en el tratamiento del cáncer. En cambio, el principio activo de la presente invención es el compuesto GS-7977, el cual es un nucleósido derivado de fosforamidata y es usado para el tratamiento de la hepatitis C. Es claro que los dos principios activos divergen tanto estructuralmente como funcionalmente, por lo tanto es evidente que una persona normalmente versada en la materia no tendría motivos para reemplazar el principio activo divulgado en D3 por GS-7977.



Lenalidomide (D3)



GS-7977 (Compuesto de la presente solicitud)

Adicionalmente, me permito señalar que la composición divulgada en D3 utiliza preferentemente lactosa en vez de manitol, tal como se muestra en el ejemplo 1 de ese documento. El manitol solo es mencionado entre una larga lista de potenciadores de adhesión en el párrafo [0032]. Es así como D3 no muestra datos específicos del uso de manitol, ni tampoco muestra el uso de la combinación manitol y celulosa cristalizada en la composición divulgada. Por el contrario, la presente solicitud muestra datos concretos del manitol como componente de la composición reclamada al igual que su importancia dentro de las propiedades de estabilidad del comprimido.

Así mismo, es importante mencionar que el documento D3 en el párrafo [0024] asegura que el potenciador escogido es adecuado ya que estabiliza la lenalidomida, es decir que la escogencia de este ingrediente en la composición dependerá del principio activo.

En consecuencia, me permito enfatizar que una persona normalmente versada en la materia no tendría razón alguna para:

- cambiar lenalidomida por GS-7977,
- emplear específicamente la forma cristalina 6 de GS-7977,
- usar los porcentajes presentados en esta invención,

- combinar manitol y celulosa microcristalina, y
- incorporar una porción intragranular y extragranular

en una composición, de tal forma que pueda llegar a la materia reclamada en la presente solicitud.

En conclusión, una persona normalmente versada en la materia no tendría motivo alguno para usar los compuestos descritos en D1, y tomar las enseñanzas de D3, para proponer las composiciones reclamadas en la presente solicitud.

En consecuencia, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D3 del arte anterior, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y que, teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente escrito, es claro que los documentos del arte previo señalados por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera pueden afectar el nivel inventivo de las composiciones reclamadas en la solicitud de patente en cuestión.

7. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **74 a 76** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **11 reivindicaciones**.

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



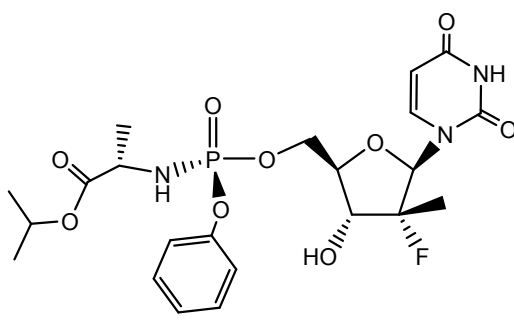
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloedacamacho.com**
notificacionespatentes@lloedacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una porción intragranular que comprende un compuesto cristalino que tiene la estructura:



celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y

una porción extragranular que comprende celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio; en donde la composición farmacéutica comprende, basada en el peso total de la composición farmacéutica:

25% a 35% del compuesto cristalino;

30% p/p de manitol y 30% p/p de celulosa microcristalina;

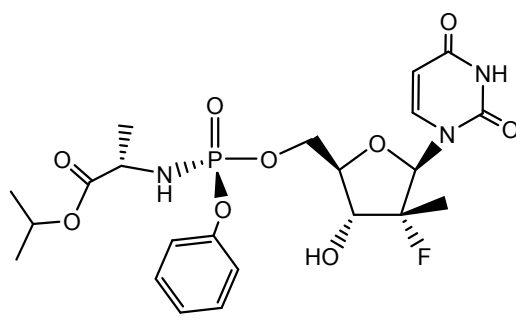
2,5% p/p a 7,5% p/p de croscarmelosa de sodio;

0,25% p/p a 0,75% p/p de dióxido de silicio coloidal; y

1,25% p/p a 1.75% p/p de estearato de magnesio,

en donde el compuesto cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 0.2^\circ$) en: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7 y 17.7.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 0.2^\circ$) en 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, y 23.3.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición comprende 33% p/p de un compuesto cristalino.
4. Una composición farmacéutica que comprende una porción intragranular que comprende un compuesto cristalino que tiene la estructura:



celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y

una porción extragranular que comprende celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio; en donde la composición farmacéutica comprende, basada en el peso total de la composición farmacéutica:

33% del compuesto cristalino;

30% p/p de manitol y 30% p/p de celulosa microcristalina;

5% p/p de croscarmelosa de sodio;

0,5% p/p de dióxido de silicio coloidal; y

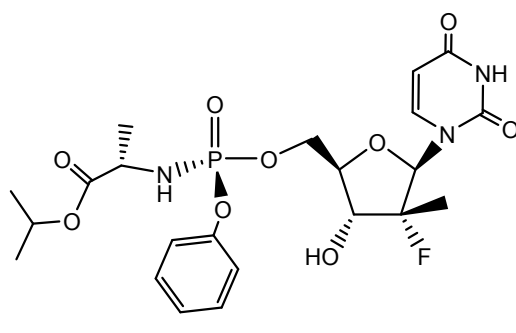
1,5% p/p de estearato de magnesio,

en donde el compuesto cristalino tiene reflexiones 2θ ($^{\circ}$) de XRPD en ($\pm 0.2^{\circ}$) en: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7 y 17.7.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el compuesto cristalino tiene reflexiones 2θ ($^{\circ}$) de XRPD en ($\pm 0.2^{\circ}$) en 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, y 23.3.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende una porción intragranular que comprende:
 - 33% p/p de un compuesto cristalino;
 - 30% p/p de manitol;
 - 25% p/p de celulosa microcristalina;
 - 2.5% p/p de croscarmelosa de sodio;
 - 0.45% p/p de dióxido de silicio coloidal; y
 - 0.75% p/p de estearato de magnesio.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que además comprende una porción extragranular que comprende:
 - 5% p/p de celulosa microcristalina;
 - 2.5% p/p de croscarmelosa de sodio;

0,05% p/p de dióxido de silicio coloidal; y
0,75% p/p de estearato de magnesio.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde es formulada como un comprimido.
9. Una forma de dosificación unitaria que comprende una porción intragranular que comprende un compuesto cristalino que tiene la estructura:



celulosa microcristalina, manitol, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio, y

una porción extragranular que comprende celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio;

en donde la composición farmacéutica comprende:

400mg del compuesto cristalino;

360 mg de manitol;

356 mg de celulosa cristalina;

60 mg de croscarmelosa de sodio;

6 mg de dióxido de silicio coloidal; y

18 mg de estearato de magnesio,

en donde el compuesto cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 0.2^\circ$)

en: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7 y 17.7.

10. La forma de dosificación unitaria según la reivindicación 9, en donde el compuesto cristalino tiene reflexiones 2θ (°) de XRPD en ($\pm 0.2^\circ$) en 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, y 23.3.
11. La forma de dosificación unitaria de acuerdo la reivindicación 9, en donde es formulada como un comprimido.