

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

Señor(a)
ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/012614

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 6 de enero de 2017.

PRIORIDADES: US 62/276,722 del 8 de enero de 2016
US 62/343,514 del 31 de mayo de 2016
US 62/345,476 del 3 de junio de 2016
US 62/409,180 del 17 de octubre de 2016
US 62/420,969 del 11 de noviembre de 2016

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 55 del radicado N° NC2018/0008249 del 3 de agosto de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de composiciones y métodos para el tratamiento de la infección por VHB en animales (por ejemplo, seres humanos), así como para el tratamiento de la infección por VHB/VHD en animales (por ejemplo, seres humanos) (Pág. 4, líneas 6 a 9).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona combinaciones terapéuticas y métodos terapéuticos que son útiles para el tratamiento de infecciones virales tales como VHB (Pág. 4, líneas 13 a 15).

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 35 a 55 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que reclaman métodos para tratar la hepatitis B.

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)

El uso de las reivindicaciones 18 a 34 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que aunque tiene como preámbulo un kit se está caracterizando para su uso para el tratamiento o prevención de una infección viral.

4. De la solicitud de patente



Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

4.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 3, 5 y 9 no son claras, ya que se refieren a los códigos de fabricante de las moléculas Bay-41-4109, AT-61, DVR-01, DVR-23f, PBHBV-001, PBHBV-2-15, CCC-0975 y CCC-0346. Se sugiere reemplazarlos por su nombre común o nomenclatura IUPAC.

5. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es una composición que contenga al menos dos agentes contra la hepatitis B, y se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en el documento Campagna, *Journal of virology* (Pág. 6936 a 6939, Tabla 1 a 3, Fig. 4 y 5).

Por lo tanto, esta invención presenta tantos grupos inventivos como combinaciones de fármacos, la siguiente no es una lista exhaustiva de los grupos inventivos encontrados:

Grupo inventivo 1: Composición farmacéutica que comprende el Compuesto 3 y Entecavir (Parcialmente reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 7, 16 y 17)

Grupo inventivo 2: Composición farmacéutica que comprende el Compuesto 3 y SIRNA-NP

Grupo inventivo 3: Composición farmacéutica que comprende el Entecavir y SIRNA-NP

Grupo inventivo 4: Composición farmacéutica que comprende el Compuesto 4 y Entecavir

Grupo inventivo 5: Composición farmacéutica que comprende el Compuesto 3 y Tenofovir

Grupo inventivo 6: Composición farmacéutica que comprende el Compuesto 5 y SIRNA-NP

Etc.,

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 1.

6. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.



Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

Dice el opositor que el capítulo reivindicatorio carece de concisión, ya que la reivindicación principal no indica cuales son los componentes ni las proporciones de los mismos en la composición reclamada. Las reivindicaciones 1 a 17 incluyen dentro de su alcance un sinnúmero de posibles composiciones. Continúa diciendo el opositor que las reivindicaciones 16 y 17 dependientes de la reivindicación principal, indican las combinaciones de grupos farmacológicos que pueden estar en la invención., es así como la reivindicación 16 se refiere a 30 combinaciones completamente diferentes y la reivindicación 17 a 72 combinaciones posibles.

El opositor dice que el kit de las reivindicaciones 18 a 34 no está definido de forma clara, pues no indica las partes de un Kit sino que se encuentra caracterizado por las mismas composiciones de las reivindicaciones 1 a 17.

El opositor argumenta que las reivindicaciones 35 a 54 se refieren a un método de tratamiento, lo cual no es aceptado en la práctica local en materia de patentes.

Dice el opositor que los documentos WO2015/172128, Stray, y US20110218512 anticipaban las composiciones reclamadas en la presente solicitud, así:

Del documento WO2015/172128, dice el opositor que se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), describe inhibidores de la cápside, inhibidores de la formación de ADNccc, que pueden combinarse con lamivudina, telbivudina, adefovir, entecavir y tenofovir; así como interferones, tal como se pretende en la solicitud en trámite.

Del artículo científico BAY 41-4109 has multiple effects on Hepatitis B virus capsid assembly», por Stray, Sj et al., dice el opositor que se refiere a un compuesto antiviral de heteroarildihidropirimidina (HAP), BAY 41-4109, su efecto sobre el ensamblaje de la cápside del virus de la hepatitis B (VHB) y sobre las cápsidas del VHB preformadas; Stray indica que BAY41-4109 inhibe la producción de virus in vivo mediante un mecanismo que se dirige a la cápside viral y que acelera y desvía el ensamblaje de la cápside in vitro. También, este documento muestra datos que sugieren que los compuestos HAP pueden inhibir la replicación del virus al inducir el ensamblaje de manera inadecuada y cuando están en exceso, al desviar el ensamblaje, disminuyendo la estabilidad de las cápsides normales. Concluye el opositor diciendo que anticipa el compuesto BAY 41-4109, una heteroarildihidropirimidina, como una opción antiviral segura y eficaz que inhibe la formación de la cápside del virus de VHB, así mismo, enseña que el uso de lamivudina y adefovir presentan deficiencias debido a cepas resistentes. Se considera que esta afirmación sugiere al experto en la materia la búsqueda de alternativas y/o combinaciones que permitan tratar la infección.

Del documento US20110218512A1 dice el opositor que anticipa métodos de tratamiento y kits que comprenden la combinación de uno o más compuestos capaces de tratar las infecciones virales, por lo tanto, se considera que dicha anterioridad sugiere a la persona versada en la materia el diseño de tratamientos y kits basándose en combinaciones de uno o más compuestos inhibidores virales.

7. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de enero de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.



Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Campagna, <i>Journal of virology</i>	“Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids”	10 de abril de 2013

El documento D1¹ divulga composiciones que contienen inhibidores de la cápside o inhibidores de la transcriptasa inversa con actividad *in vitro* contra el virus de la hepatitis B (Pág. 6936 a 6939, Tabla 1 a 3, Fig. 4 y 5).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

8.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos dos agentes que se seleccionan del grupo que consiste en (...)” (Radicado N° NC2018/0008249 del 3 de agosto de 2018).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos dos agentes que se seleccionan del grupo que consiste en	Composición que comprende alguno de los siguientes compuestos:
Inhibidores de la cápside	Compuesto DVR-23 (Pág. 6936 a 6939, Tabla 1 a 3, Fig. 4 y 5)
inhibidor de la transcriptasa inversa	Entecavir (Pág. 6939, Tabla 3)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones que contienen inhibidores de la cápside o inhibidores de la transcriptasa inversa con actividad *in vitro* contra el virus de la hepatitis B (Pág. 6936 a 6939, Tabla 1 a 3, Fig. 4 y 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada de D1 consiste en que la composición contiene los dos inhibidores (Pág. 126, Ej. 7).

No se evidencia el efecto que se logra al incluir inhibidores de la cápside e inhibidores de la transcriptasa inversa en la composición, toda vez que los ejemplos de la solicitud que evalúan inhibidores de la cápside como el compuesto DVR-23 (compuesto 3 de la solicitud) e inhibidores de la transcriptasa inversa como entecavir, muestran lo siguiente:

Ejemplo 3 (Pág. 111): Se refiere a un método de tratamiento donde el Día 0, se administró por vía oral una dosificación de 20 100 mg/kg del Compuesto 3 a animales con una frecuencia de dos veces al día durante un total de catorce dosis entre los Días 0 y 7. Los animales se trataron con ETV (entecavir) de la siguiente manera: Al comenzar el Día 0, se administró por vía oral una dosificación de 100 ng/kg o 300 mg/kg de ETV a animales

¹Campagna, M. R., Liu, F., Mao, R., Mills, C., Cai, D., Guo, F., ... & Chang, J. (2013). Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids. *Journal of virology*, 87(12), 6931-6942.

Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

con una frecuencia diaria durante un total de siete dosis entre los Días 0 y 6. Por lo tanto, no prueba una composición como la reclamada.

Ejemplo 4 (Pág. 116): El Compuesto 3 (intervalo de concentración de 2,5 μ M a 0,01 μ M en una dilución en serie de 2 veces y titulación en 9 puntos) se evaluó junto con Entecavir (intervalo de concentración de 0,075 μ M a 0,001 μ M en una dilución en serie de 3 veces y titulación en 5 puntos), se halló que las combinaciones eran aditivas y no se presenta efecto sinérgico (Tabla 4).

Ejemplo 7 (Pág. 126): El Compuesto 3 (intervalo de concentración de 10 μ M a 0,0316 μ M en una dilución semilogarítmica en serie y titulación en 6 puntos) se evaluó junto con Entecavir (intervalo de concentración de 0,010 μ M a 0,00003 μ M en una dilución semilogarítmica en serie de 3,16 veces y titulación en 6 puntos). En este sistema de ensayos, esta combinación produce la inhibición sinérgica de la expresión de ARN anterior al núcleo.

Por lo tanto, de los tres ejemplos solo dos emplean los dos fármacos en la misma composición y aunque uno de ellos presenta el efecto técnico de sinergia, este efecto no se presenta para cualquier tipo de inhibidor de la cápside o inhibidor de la transcriptasa inversa y no en todos los rangos de concentración.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de obtener una alternativa?

Sin embargo, la combinación de los dos tipos de inhibidores, ya está divulgada en el mismo documento D1, el cual sugiere que para lograr mejores efectos terapéuticos se deben combinar fármacos con diferentes blancos farmacológicos del proceso de replicación del virus de la hepatitis B (Pág. 6939, Discussion).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir en la misma composición dos fármacos como DVR-23 y Entecavir, como lo sugiere el documento D1, para llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 6, 7, 16 y 17 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

9. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Campagna, <i>Journal of virology</i>	1, 2, 3, 6, 7, 16 y 17	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente



Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 3750 de 1 de abril de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0008249

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2018/0008249				1°	x	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional:							
PCT/US2017/012614				6 de enero de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica						Prioridad		Presentación			
8 de enero de 2016						X					
Solicitante											
ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	18 a 34	Art. 15	-	Art. 20	35 a 55	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		Parcialmente reivindicaciones 1 a 17			

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	Parcialmente reivindicaciones 1, 2, 3, 6, 7, 16 y 17
Palabras clave utilizadas	DVR-23 and Entecavir
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/12, A61K 39/29, C07K 14/01, C07K 14/02, C12N 15/51
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
EPO	US2015174115	25/06/2015	-	-	A
	Yu	2011	-	-	A
STNext	Campagna	2013	1, 2, 3, 6, 7, 16 y 17	Pág. 6936 a 6939, Tabla 1 a 3	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)	Yu, W., Goddard, C., Clearfield, E., Mills, C., Xiao, T., Guo, H., ... & Cuconati, A. (2011). Design, synthesis, and biological evaluation of triazolo-pyrimidine derivatives as novel inhibitors of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) secretion. <i>Journal of medicinal chemistry</i> , 54(16), 5660-5670.				
	Campagna, M. R., Liu, F., Mao, R., Mills, C., Cai, D., Guo, F., ... & Chang, J. (2013). Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids. <i>Journal of virology</i> , 87(12), 6931-6942.				
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 17 de marzo de 2020					
Examinador: EDWARD SUESCA QUINTERO					