

Señora

**Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones**

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E.                S.                D.

Re.: Expediente **No. NC2019/0002245**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“COMBINACIÓN DE AGONISTAS DE FXR”**.

Solicitantes: **NOVARTIS AG**

### **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 11536** notificado el 16 de septiembre de 2020, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

#### **1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

Con el fin de superar las objeciones formuladas por excepciones de patentabilidad, título, claridad de las reivindicaciones, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones y se pone de presente lo siguiente frente a las objeciones formuladas:

#### **Excepciones a la Patentabilidad**

De acuerdo con el Examinador, el objeto de las reivindicaciones 1 a 6 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que aunque se refieren a “una combinación farmacéutica que contiene un agonista de FXR no derivado de ácido biliar y uno o varios agentes terapéuticos adicionales” menciona que la combinación se administra en forma simultánea, secuencial o separada y no se observa ni en la descripción ni en el capítulo reivindicatorio una composición farmacéutica caracterizada por sus características técnicas esenciales, sino que la presente solicitud está enfocada a un método de tratamiento.

A este respecto, se pone de presente que contrario a las afirmaciones del Examinador, la materia de invención recitada en la presente solicitud de patente hace referencia a una combinación farmacéutica y no un método de tratamiento. En particular, la combinación específica de acuerdo con la reivindicación 1 modificada muestra que hay un efecto sinérgico de la combinación cuando se compara con monoterapia con el agonista de FXR ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il} metoxi)-8-azabicyclo [3.2.1] octan-8-il] -4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico o con monoterapias de cenicriviroc.

Los resultados muestran que la combinación según la reivindicación 1 consigue:

- reducción significativa en NAS, Figura 1.1
- reducción significativa en la puntuación de infiltración de células inflamatorias, Figura 1.2
- reducción de la puntuación de distensión, Figura 1.3
- reducción del área de fibrosis, Figura 2

en comparación con la monoterapia CVC y la monoterapia con el agonista FXR ácido 2-[3-(5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il} metoxi) -8-azabicyclo [3.2.1] octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico.

NAS es la puntuación de actividad NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico) y puede describirse como un instrumento semicuantitativo que se utiliza para juzgar la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad. La puntuación se calcula como la suma no ponderada de las puntuaciones de esteatosis (0-3), inflamación lobulillar (0-3) y distensión (0-2).

Los datos incluidos en la presente solicitud de patente proporcionan evidencia de que la combinación según la invención tiene una reducción significativa de la inflamación, esteatohepatitis y fibrosis en modelos preclínicos de NASH. Además, la combinación específica de grupos según la reivindicación 1 tiene un efecto sinérgico en un modelo STAM relevante de esteatohepatitis no alcohólica. Por tanto, se puede reconocer una actividad inventiva para la combinación.

Así entonces, es claro que la materia de invención recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud corresponde a materia patentable de acuerdo con la Decisión 486 de la Comunidad Andina y son novedosas e inventivas frente al estado de la técnica.

## **2. Petición**

- Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
- De manera subsidiaria, y en caso de que la Dirección de Nuevas Creaciones tenga observaciones adicionales a la patentabilidad del invento, solicito emitir un nuevo requerimiento en el marco del Artículo 45 de la Decisión 486 de 2000 y en consecuencia, se realiza el pago por concepto de un examen de patentabilidad adicional.

## **3. Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones 1 a 7 del nuevo pliego reivindicatorio cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

## **4. Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones
- Comprobante de pago en línea de tasa por modificaciones voluntarias
- Comprobante de pago en línea de tasa por concepto de examen de patentabilidad adicional

Señors Directora,



**Margarita Castellanos Abondano**

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/mg

P5086



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

|                                                                                        |                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Radicado:</b> NC2019/0002245<br><b>Recibo:</b> 20-99637<br><b>Fecha:</b> 07/12/2020 | <b>MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO</b><br><b>CC:</b> 39.779.654<br><b>Pago PSE No:</b> 473598<br><b>CUS:</b> 824011708 |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Patente PCT  
COMBINACIÓN DE AGONISTAS DE FXR

Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                        | Cant. | Val. Unit.   | Subtotal     |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)        | 1     | \$ 1,133,000 | \$ 1,133,000 |
| 2     | 50005-01-03 | Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 167,000   | \$ 167,000   |
| TOTAL |             |                                                                            |       |              | \$ 1,300,000 |

## **REIVINDICACIONES**

1. Una combinación farmacéutica que contiene un agonista de FXR no derivado de ácido biliar y uno o varios agentes terapéuticos adicionales, para la administración simultánea, secuencial o separada, en donde el agente terapéutico adicional es cenicriviroc, y en donde el agonista de FXR es ácido 2-[3-({5-ciclopropil-3-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2-oxazol-4-il}metoxi)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il]-4-fluoro-1,3-benzotiazol-6-carboxílico, un estereoisómero, un enantiómero, una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco y/o éster de este o un conjugado de aminoácidos de este.
  
2. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno fibrótico o cirrótico, una enfermedad o trastorno hepático, una enfermedad o trastorno hepático crónico.
  
3. Combinación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el agonista de FXR ha de ser administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 3 µg a aproximadamente 100 µg.
  
4. Combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en donde cenicriviroc en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco o éster de este, ha de ser administrado a una dosis en un intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg.
  
5. Combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una combinación de dosis fija.
  
6. Combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es una combinación libre.
  
7. La combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno fibrótico, cirrótico, una enfermedad o trastorno hepático, una enfermedad hepática crónica, una enfermedad o trastorno hepático seleccionado del grupo que consiste en colestasis, colestasis intrahepática, colestasis inducida por estrógenos, colestasis inducida por fármacos, colestasis del embarazo, colestasis asociada a nutrición parenteral, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), colestasis familiar progresiva (PFIC), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica

(NASH), lesión de las vías biliares inducida por fármacos, cálculos biliares, cirrosis hepática, cirrosis inducida por alcohol, enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD) ), obstrucción del conducto biliar, colelitiasis, fibrosis hepática, fibrosis renal, dislipidemia, aterosclerosis, diabetes, nefropatía diabética, colitis, ictericia del recién nacido, prevención del kernicterus, enfermedad oclusiva venosa, hipertensión portal, síndrome metabólico, hipercolesterolemia, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, disfunción eréctil, fibrosis progresiva del hígado causada por cualquiera de las enfermedades anteriores o por hepatitis infecciosa; NAFLD, NASH, fibrosis hepática o PBC.