

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: NC2021/0001184

TÍTULO SOLICITADO: COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS Y MÉTODOS PARA EL
TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B

PUBLICACIÓN: GACETA 836 2018-08-21

PRIORIDAD: US 2016-01-08 62/276,722
US 2016-05-31 62/343,514
US 2016-06-03 62/345,476

SOLICITANTE: ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION

APODERADO: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número No. 92.189 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LABORATORIOS LEGRAND S.A.**, en el trámite de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión sobre la solicitud colombiana **NC2021/0001184**, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad aplicables, y no merece, por ello, recibir el beneficio patentario.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Con el propósito de reiterar que la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, me permito plantear los siguientes argumentos adicionales.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio presentada el 2 de febrero de 2021, corresponde a una solicitud divisional, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico.

Es así como al revisar dicha nueva solicitud divisional, persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas en relación con una composición para el tratamiento de la hepatitis B, descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

II. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud divisional colombiana en trámite **NC2021/0001184** que se refiere a combinaciones terapéuticas y métodos terapéuticos que son útiles para el tratamiento de la Hepatitis B, no cumple los requisitos materiales para otorgársele el privilegio de patente de invención, tal como puede determinarse al valorar los siguientes argumentos:

2.1. La composición farmacéutica reivindicada carece de concisión

La composición farmacéutica de la reivindicación 1 se refiere a un elevado número de posibles opciones o alternativas:

- 1. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos dos agentes que se seleccionan del grupo que consiste en: a)*

inhibidores de la cápside; b) inhibidores de secreción de sAg; c) inhibidores de la transcriptasa inversa; d) inhibidores de formación de ADNccc; e) nucleótidos oligoméricos dirigidos al genoma de la hepatitis B; y f) inmunoestimuladores

La definición estructural de la composición indica que comprende al menos 2 componentes activos, seleccionados de 6 grupos farmacológicos, como, por ejemplo, inhibidores de la cápside o de secreción de sAg. No obstante, cada grupo incluye un número indeterminado de posibles opciones. Por lo tanto, la reivindicación principal carece de concisión.

Las composiciones presentadas por las reivindicaciones dependientes 2 a 17, indican algunas definiciones puntuales de los activos que pueden incluirse:

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde el inhibidor de la cápside se selecciona de Bay-41-4109, AT-61, DVR-01 y DVR-23f.

Sin embargo, el alcance de las reivindicaciones 2 a 17 siguen refiriéndose a grupo indeterminado de posibles combinaciones:

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende la siguiente combinación de agentes: un inhibidor de la cápside, un inhibidor de la formación de ADNccc y un inhibidor de la secreción de sAg; un inhibidor de la cápside, un inhibidor de la formación de ADNccc y un inmunoestimulador; un inhibidor de la cápside, un inhibidor de la formación de ADNccc y un inhibidor de la transcriptasa inversa; un inhibidor de la cápside, un inhibidor de la secreción de sAg y un inhibidor de la formación de ADNccc; un inhibidor de la cápside, un inhibidor de la secreción de sAg y un inmunoestimulador; un inhibidor de la cápside, un inhibidor de la secreción de sAg y un inhibidor de la transcriptasa inversa; (...)

El gran número de composiciones que se presentan en este grupo de reivindicaciones, pueden mostrar un comportamiento biológico u efecto diferente entre sí, y, adicionalmente, carecen de concisión.

2.2. El kit reivindicado se refiere a un gran número de posibles combinaciones

La reivindicación 18 se refiere a un kit que comprende dos o más agentes activos:

18. Un kit que comprende al menos dos agentes que se seleccionan del grupo que consiste en: a) inhibidores de la transcriptasa inversa; b) inhibidores de la cápside; c) inhibidores de formación de ADNccc; d) inhibidores de secreción de sAg; e) nucleótidos oligoméricos dirigidos al genoma de la hepatitis B; y f) inmunoestimuladores para su uso conjunto para el tratamiento o prevención de una infección viral, tal como la hepatitis B.

Como se observa, esta reivindicación independiente comprende un elevado número de posibles opciones, cuyo alcance no disminuye en las reivindicaciones dependientes 19 a 34.

Debido al gran alcance de las citadas reivindicaciones, se considera que carecen de concisión.

2.3. Las reivindicaciones 35 a 54 contienen excepciones a la patentabilidad

Las reivindicaciones 35 a 54 hacen referencia a métodos de tratamiento de una infección por Hepatitis B que comprende administrar a un individuo que lo necesite dos o más compuestos como los allí mencionados:

35. Un método para tratar la hepatitis B en un animal que comprende administrar al animal, al menos dos agentes que se seleccionan del grupo que consiste en: a) inhibidores de la transcriptasa inversa; b) inhibidores de la cápside; c) inhibidores de formación de ADNccc; d) inhibidores de secreción de sAg; e) nucleótidos oligoméricos dirigidos al genoma de la hepatitis B; y f) inmunoestimuladores.

Según la Decisión 486 los métodos de tratamiento no son patentables:

Artículo 20.- No serán patentables: (...)

d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.

Por lo tanto, las reivindicaciones 35 a 54 no son patentables.

2.4. La materia reivindicada comprende expresiones poco claras o imprecisas

La reivindicación 55 se refiere a composiciones, kits y métodos de tratamiento de acuerdo a lo revelado en las reivindicaciones 1 a 54, que no contengan la combinación de un inhibidor de la cápside y un interferón:

55. Cualquiera de las reivindicaciones 1-54, siempre y cuando la combinación no comprenda una combinación de solamente un inhibidor de la cápside y un interferón.

Dado que la reivindicación 55, no se refiere a un producto determinado, y caracteriza la materia de interés mediante una característica no existente, se considera que carece de claridad.

2.5. La solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad

2.5.1. La composición de la solicitud en estudio carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas del documento WO2015172128

El documento WO2015172128 habría mostrado a una persona versada en la materia el tratamiento de la hepatitis B mediante la administración sinérgica de dos compuestos con actividad contra hepatitis B, tales como inhibidores de la cápside como Bay-41-4109 y DVR-23f:

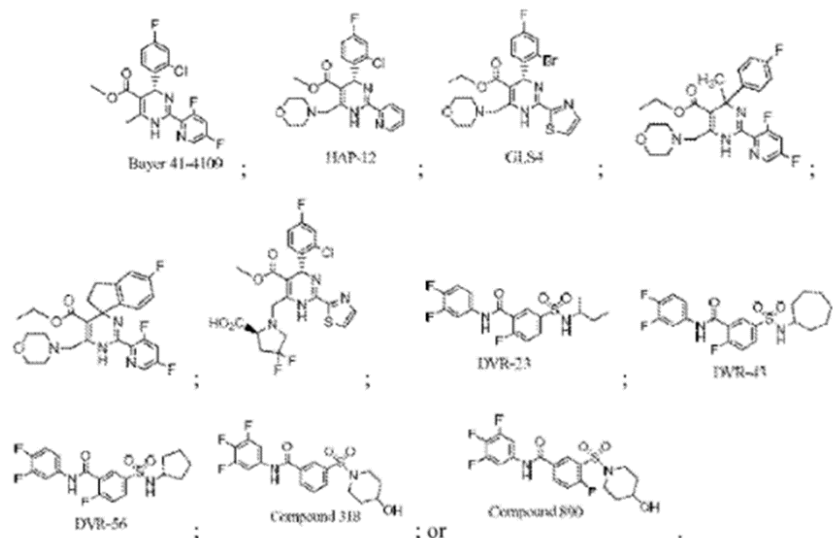
1. A method for treating or clinically curing a patient infected by hepatitis B virus (HBV), the method comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a first compound capable of modulating core protein-mediated regulation of DNA in an HBV infected cell of the patient. (...)

5. The method of claim 4, wherein administration of the first and second compounds results in a synergistically improved clinical outcome compared to administration of either compound alone.

10. The method of any one of claims 1-9, further comprising administering an additional compound selected from the group consisting of:

a nucleoside HBV polymerase inhibitor, a nucleotide HBV polymerase inhibitor, a modified nucleic acid, a peptide entry inhibitor, an interferon (Type I, II or III), a lymphotoxin beta agonist, a Toll-like receptor agonist, a non-nucleoside small molecule HBV polymerase inhibitor, a non-nucleotide small molecule HBV polymerase inhibitor, a compound affecting capsid maturation, an HBV DNA transcriptional modulator, a DNA biosynthesis inhibitor, a subviral particle secretion inhibitor, a checkpoint modulator, an siRNA, a therapeutic vaccine, an entry inhibitor, a transcriptional modifier, a topoisomerase inhibitor, a compound that modulates presentation of HBV antigen via MHC, an HBV RNase H inhibitor, a proteasome inhibitor, a cyclophilin inhibitor, a transcription activator-like effector nuclease (TALEN), a DNA cleavage enzyme such as CAS9/CRISPR targeting HBV DNA, a dominant negative HBV mutant, a second mitochondrial-derived activator of caspases (SMAC) mimetic, nucleic acid-based polymer (NAP) such as REP-2139Ca and REP -2055, a Stimulator of Interferon Genes (STING) such as DMXAA and 2'3'-cGAMP, and an inhibitory peptide.

13. The method of any of claims 1-12, wherein the compound is:

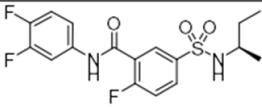
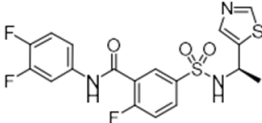
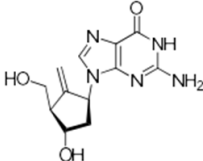
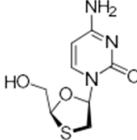


Entonces, con el fin de procurar composiciones o tratamientos alternativos para la Hepatitis B, el experto habría podido tomar tales sugerencias para formular una combinación sinérgica con inhibidores de la cápside; inhibidores de secreción de sAg; inhibidores de la transcriptasa inversa; inhibidores de formación de ADNccc; nucleótidos oligoméricos dirigidos al genoma de la hepatitis B; e inmunoestimuladores.

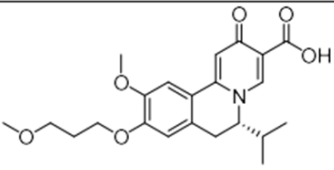
Más específicamente, el documento WO2015172128 enseña combinaciones con el compuesto Bay-41-4109, DVR-23f, DVR-56, y PBHBV-2-15, compuestos que además son reivindicados en la presente divisional (ver reivindicaciones 3, 5 y tabla p. 174).

Debe notarse que a pesar de la gran amplitud de las composiciones reivindicadas, el capítulo descriptivo presenta ejemplos específicos de la combinación de DVR-23f (3), (4), (5), SIRNA-NP, entecavir, lamivudina, y otros (p. 105, 141 y 174 de la descripción de la presente divisional):

(Descripción pág 104- NC2021/0001184)

Nombre o número de compuesto	Estructura
3	
4	
Entecavir	
Lamivudina	

(Descripción pág 141- NC2021/0001184)

Compuesto 5	
-------------	--

(Descripción pág 174- NC2021/0001184)

Número de ID o nombre del compuesto	Estructura
3	
22	
23	
24	
25	
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	
Tenofovir Alafenamida (TAF)	
GLS4 (HAP)	

La materia ejemplificada en la descripción incluye combinaciones que comprenden **SIRNA-NP** (un ARNip destinado a facilitar la inactivación potente de todas las transcripciones de ARNm viral y antígenos virales, p. 113), o combinaciones con moléculas químicas bien conocidas como **Entecavir**, o combinaciones con moléculas químicas más recientes, como el denominado **compuesto 3**.

Y, aunque los resultados de tales ejemplos indican que hay un comportamiento aditivo y sinérgico para las combinaciones establecidas, se debe entender que el documento **WO2015172128** anticipaba que dichas combinaciones presentaban efectos sinérgicos:

[0028] Described herein are methods for treating or clinically curing a patient infected by hepatitis B virus (HBV), including administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound capable of modulating core protein-mediated regulation of DNA (e.g., cccDNA) in an HBV infected cell of the patient and/or modulating core protein assembly. In some embodiments, administration of the two compounds results in an improved clinical outcome compared to administration of either compound alone. **In other embodiments administration of the two compounds results in a synergistically improved clinical outcome compared to administration of either compound alone.**

[0029] Also described herein are methods for treating or clinically curing a patient infected by hepatitis B virus (HBV), the method comprising the step of administering to the patient a compound capable of modulating core protein assembly, wherein the compound is administered at a dose sufficient to modulate core protein-mediated regulation of DNA (e.g., cccDNA). In some embodiments, administration of the compound alters HBV's S antigen (HBsAg), E antigen (HBeAg), or viral RNA levels. Methods for measuring HBsAg, HBeAg and RNA are well known in the art. For example methods for measuring HBsAg are described in Ly et al. (2006) J Clin Microbiol. 44(7): 2321-2326. Methods for measuring HBV DNA are found at www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080026a.pdf. Methods for measuring HBeAg (and HBsAg) are described in Lee et al. (2011) Hepatology 53(5): 1486-93. Methods for measuring viral RNA, e.g., pgRNA, are described in Lu et al. (2009) J Viral Hepat. 16(2): 104-12; and Bai et al. (2013) Int J Hepatol. 2013:849290.

[0030] In certain embodiments the compound is capable of (a) modulating the structure of core protein; (b) modulating the function of core protein; (c) modulating the binding of core protein to DNA (e.g., cccDNA); (d) depleting the amount of free core protein dimer available to bind to cccDNA; (e) altering nuclear import or export of core protein; (f) altering an interaction between DNA (e.g., cccDNA) and a chromatin component; (g) altering an interaction between core protein and a chromatin component; (h) altering the rate, quantity, quality or stability of RNA expressed from DNA (e.g., cccDNA); (i) altering the stability or maintenance of DNA

(e.g., cccDNA); and/or (j) modulating an innate immune response against HBV. In certain embodiments, the compound acts allosterically or orthosterically.

[0031] In some embodiments, the method also includes administering an additional compound. For example, one or more of the following compounds can be administered in combination with the compounds described herein: a nucleoside or nucleotide HBV polymerase inhibitor, a modified nucleic acid, a peptide entry inhibitor, an interferon (Type I, II or III), a lymphotoxin beta agonist, a Toll-like receptor agonist, a non-nucleoside small molecule HBV polymerase inhibitor, a non-nucleotide small molecule HBV polymerase inhibitor, a compound affecting capsid maturation, an HBV DNA (e.g., cccDNA) transcriptional modulator, a DNA (e.g., cccDNA) biosynthesis inhibitor, a subviral particle secretion inhibitor, a checkpoint modulator, an siRNA, a therapeutic vaccine, an entry inhibitor, a transcriptional modifier, a topoisomerase inhibitor, a compound that modulates presentation of HBV antigen via MHC, an HBV RNase H inhibitor, a proteasome inhibitor, a cyclophilin inhibitor, a transcription activator-like effector nuclease (TALEN), a DNA cleavage enzyme targeting HBV DNA (e.g., cccDNA), a dominant negative HBV mutant, a second mitochondrial-derived activator of caspases (SMAC) mimetic, nucleic acid-based polymer (NAP) such as REP-2139Ca and REP -2055, a Stimulator of Interferon Genes (STING) such as DMXAA and 2'3'-cGAMP, and an inhibitory peptide.

[0032] Nucleoside or nucleotide HBV polymerase inhibitors include, e.g., lamivudine (3TC, LMV), telbivudine, adefovir (ADV), entecavir (ETV), tenofovir, LB80380, lagociclovir valactate, pradefovir, emtricitabine, valtorcitabine, and amdoxovir...and PBHBV-2-15.

Por lo tanto, se considera que la materia reivindicada por la presente divisional carece de nivel inventivo debido a que tanto las combinaciones reivindicadas como su efecto aditivo o sinérgico ya eran anticipadas por el estado de la técnica.

Adicionalmente, las composiciones reivindicadas, pueden comprender un antiviral VIH como lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir, los cuales son muy bien

conocidos y de amplio uso en terapéutica, y cuyas combinaciones y sinergias ya son bien conocidas.

En este punto, se destaca que el documento Campagna, 2013, también anticipaba composiciones que pueden contener Entecavir y los compuestos DVR-23, DVR-56 o Bay 41-4109.

Por lo tanto, la materia pretendida no cumple con el requisito de nivel inventivo.

III. PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- La publicación de patente WO2015172128 titulada "*Methods and Compositions for Treating Hepatitis B Virus Infections*" solicitantes Indiana University Research And Technology Corporation; Assembly Biosciences, INC.; inventores Zlotnick, Adam; Turner, William W.; Arnold, Lee Daniel; publicada el 12 de noviembre de 2015; reivindicaciones 1, 5, 10, 13., párrafos [0028], [0029], [0030], [0031], [0032]
<https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2015172128& cid=P20-KN4Q9D-61273-1>
- La publicación científica *Sulfamoylbenzamide Derivatives Inhibit the Assembly of Hepatitis B Virus Nucleocapsid*, Matthew R. Campagna, Fei Liu, Richeng Mao, Courtney Mills, Dawei Cai, Fang Guo, Xuesen Zhao, Hong Ye, Andrea Cuconati, Haitao Guo, Jinhong Chang, Xiaodong Xu, Timothy M. Block, Ju-Tao Guo, Journal of Virology May 2013, 87 (12) 6931-6942; DOI: 10.1128/JVI.00582-13
<https://jvi.asm.org/content/87/12/6931>

IV. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, oficina 205, fax (1) 621 25 42

Señor Superintendente,



JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR

C.C. 80.419.709

T.P.A. 92.189 de C.S.J