

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2021/0001184**, solicitud de patente de invención a favor de **ARBUTUS BIOPHARMA CORPORATION** Título: **COMPOSICIONES TERAPÉUTICAS Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. **4859** relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 12 de abril de 2021.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones definen de forma clara y razonablemente general la invención, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios de la Señora Examinadora a este respecto. A continuación, sin embargo, se incluyen los argumentos para atender a cada uno de los requerimientos de la Señora Examinadora:

1. Título

Siguiendo las sugerencias de la Examinadora y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y KITS QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE LA CÁPSIDE, INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE SAG Y UN INHIBIDOR DE LA TRANSCRIPCIÓN INVERSA”

2. Claridad

En cuanto a las objeciones de las reivindicaciones 1, 4, 6, 8, 10 a 14, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no hay arte previo que afecte su patentabilidad como se muestra a continuación. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente a las modalidades preferidas.

De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que la sección 2.6.5.1 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad (en adelante la Guía de la SIC) establece que el significado y el alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona medianamente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones, sin embargo, si la palabra tiene un significado especial debe definirse en el Capítulo Descriptivo.

En el presente caso, el término “*inhibidor de la cápside*” en las reivindicaciones 1, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34 se refiere a los compuestos que pueden inhibir la expresión y/o función de una proteína de cápside ya sea de forma directa o indirecta. Particularmente, las páginas 8 y 9 del Capítulo Descriptivo describen que un inhibidor puede incluir, de modo no taxativo, cualquier compuesto que inhiba el ensamblaje de la cápside, induzca la formación de polímeros que no sean de cápside, promueva un exceso de ensamblaje de la cápside o el ensamblaje de la cápside mal dirigido, afecte la estabilización de la cápside y/o inhiba la encapsidación del ARN. Los inhibidores de la cápside incluyen también cualquier compuesto que inhiba la función de la cápside en uno o más eventos posteriores dentro del proceso de replicación. Por lo tanto, dicho termino es perfectamente entendido por cualquier persona medianamente versada en la materia.

Por su parte, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender el término “*inhibidores de secreción sAg*” de las reivindicaciones 1, 4, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34 se refiere a compuestos que pueden inhibir, ya sea de forma directa o indirecta la secreción de sAg (antígenos de la superficie S, M y/o L) que porta partículas subvirales y/o ADN que contiene partículas virales de células infectadas con VHB. Particularmente, la pagina 13 del Capítulo Descriptivo describe que el inhibidor inhibe, de forma detectable, la secreción de sAg según se mide, por ejemplo, mediante el uso de ensayos conocidos en la técnica o descritos en la presente, por ejemplo, el ensayo ELISA o mediante transferencia Western.

Asimismo, el término “*un inhibidor de la transcriptasa inversa*” de las reivindicaciones 6, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34 se refiere a un inhibidor de la transcriptasa inversa de un análogo de nucleósido (NARTI o NRTI) o nucleótido (NtARTI o NtRTI). Particularmente, la página 7 del Capítulo Descriptivo de la presente invención enlista diferentes inhibidores de la transcriptasa inversa, tales como: entecavir, clevudina, telbivudina, lamivudina, adefovir y tenofovir, tenofovir disoproxilo, tenofovir alafenamida, adefovir dipovoxilo, (1R,2R,3R,5R)-3-(6-amino-9H-9-purinil)-2-fluoro-5- (hidroximetil)-4-metilenciclopentan-1-ol, emtricitabina, abacavir, elvucitabina, ganciclovir, lobucavir, famciclovir, penciclovir y amdoxovir, entre otros.

Adicionalmente, el término “*un inhibidor de formación de ADNccc*” en las reivindicaciones 8, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34 se refiere a inhibidores de la formación y/o estabilidad del ADN circular cerrado covalentemente ya sea de forma directa o indirecta. Particularmente, la página 10 del Capítulo Descriptivo de la invención describe que un inhibidor de la formación de ADNccc puede incluir cualquier compuesto que inhiba el desensamblaje de la cápside, ingreso del ADNcr al núcleo y/o la conversión de ADNcr en ADNccc.

Además, el término “*un nucleótido oligomérico dirigido al genoma de la Hepatitis B*” en las reivindicaciones 10, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34 se refiere a moléculas aisladas de ARNip de cadena doble, donde cada una incluye una cadena sentido y una cadena antisentido que se hibrida a la cadena sentido, en donde los ARNip se dirigen a uno o más genes y/o transcripciones del genoma de VHB, como se describe en la página 15 del Capítulo Descriptivo de la presente invención. De manera similar, la expresión “*combinaciones de ARNip dobles de los ARNip 1m a 15m*” en las reivindicaciones 12, 13, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34 es completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia. En particular, las páginas 15 y 93 del Capítulo Descriptivo menciona que el ARNip se refiere a ARN de cadena doble capaz de reducir o inhibir la expresión de una secuencia o gen objetivo cuando el ARNip se encuentra en la misma célula que la secuencia o gen objetivo, en donde la combinación “dobles” se hacen de dos ARNip distintos seleccionados del ARNip 1 y el número ARNip 15m.

Respecto a los términos “*inmunoestimulador*” y “*agonistas del estimulador de los genes IFN (STING) e interleucinas*” en las reivindicaciones 14 y 13, 18, 19, 21, 23, 25 y 27 a 34, respectivamente, se refiere a compuestos que pueden modular una respuesta inmunitaria, en donde se incluye el ácido poliinosínico:policitidílico (poli I:C) e interferones. Particularmente, la página 14 del Capítulo Descriptivo de la invención menciona que dicho término incluye agonistas del estimulador de genes IFN (STING) e interleucinas, inhibidores de la liberación de HBsAg, agonistas de TLR-7, estimuladores de linfocitos T, inhibidores de 15 RIG-1 y miméticos de SMAC (Birinapant) y anticuerpos anti-PD-1 y fragmentos de estos.

Por todo lo anterior, es claro que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería las expresiones objetadas y no necesita de una definición específica para la total comprensión de la misma, por el contrario, al leer cualquiera de las reivindicaciones que comprende dicho término, su conocimiento en el área le permite entender cada una de las reivindicaciones sin tener que leer el Capítulo Descriptivo o buscar la definición de cada uno de ellos, por lo que considero superada la objeción al respecto.

Respecto a los códigos de fabricante respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora debido a que cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender la presente invención y además reproducir la misma sin necesidad de llevar a cabo una experimentación adicional, debido a que la presente invención se encuentra adecuadamente definida. Por ejemplo, dicha persona con tan solo leer las reivindicaciones entendería perfectamente que la Bay 41-4109 se refiere a las 4-hidrógeno-dihidropirimidinas. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

Respecto a la expresión “*al menos*” en las reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 8, 10, 11, 14, 18, 19, 21, 23, 25, 27, 28 y 311, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora, debido a que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que dicho término se refiere a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención, en particular, la presente invención necesita como requisito mínimo un agente. Por ende, dicha persona entiende con claridad el alcance de dicha expresión y, por consiguiente, de la materia reclamada en la invención, pues notaría que éste se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación adicional excesiva. Por todo lo anterior, considero superada la objeción al respecto.

3. Unidad de invención

En cuanto a la unidad de invención, me permito señalar que la Guía de la SIC en la sección 2.11.1 establece que la solicitud debe estar relacionada con una sola invención, o en caso de un grupo de invenciones, esas invenciones sólo pueden ser objeto de la misma solicitud si están vinculadas de tal manera entre sí que formen un solo concepto inventivo. En el presente caso, el grupo inventivo 1, es decir, la composición farmacéutica que comprende inhibidores de la cápside e inhibidores de secreción de sAg se considera como el único concepto inventivo de la presente invención, en donde los grupos 2 a 4 también se encuentran dentro de dicho único concepto inventivo como modalidades preferidas de la invención, y, a pesar de ser grupos de invenciones que comprendan diferentes características esenciales, estos se encuentran vinculados entre sí. Además, en este punto me permito resaltar que una reivindicación debería poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente a las modalidades preferidas. De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia entendería perfectamente que la materia reclamada en la presente invención se encuentra totalmente vinculada, por lo que la materia reclamada por la presente invención corresponde a un único concepto inventivo debido a su directa vinculación entre las invenciones. Así las cosas, considero superada la objeción al respecto.

4. Nivel Inventivo

En cuanto al Nivel Inventivo de la invención, de manera atenta me permito señalar que contrario a los señalamientos expuesto en el Oficio No. **4859**, la presente invención cumple con los lineamientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina.

En este sentido, me permito llamar la atención de la Examinadora debido a que en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial se adiciona la expresión “*una cantidad sinérgicamente eficaz de...*” en el preámbulo de las reivindicaciones 1, 16 a 18, 33 y 34.

Ahora bien, las nuevas reivindicaciones 1 y 18 reclaman una composición farmacéutica y un kit, respectivamente, que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad sinérgicamente eficaz de una combinación de al menos dos agentes.

Por su parte D1 reclama métodos para tratar o curar clínicamente a un paciente infectado por el virus de la hepatitis B (VHB), incluida la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto capaz de modular la regulación del ADN mediada por proteínas centrales (p. Ej., ADNcc) en un VHB, célula infectada del paciente y/o ensamblaje de proteína central moduladora. Sin embargo, D1 no menciona en ninguna parte del documento una combinación, y mucho menos una combinación que comprende al menos dos agentes como los inhibidores de la cápside e inhibidores de secreción de sAg. Adicionalmente, vale la pena resaltar que D1 tampoco divulga combinaciones sinérgicas, lo cual se considera como una característica esencial de la presente invención.

Ahora bien, D2 se encuentra dirigido al compuesto antiviral heteroarildihidropirimidina (HAP), BAY 41-4109 y su efecto en el ensamblaje de la cápside del virus de la hepatitis B (VHB) y en las cápsides preformadas del VHB, en donde BAY 41-4109 fue capaz de acelerar y desviar el ensamblaje de la cápside in vitro. Particularmente, D2 menciona la existencia de dos clases funcionalmente distinguibles de sitios de unión a fármacos en las cápsides del VHB, en donde la ocupación de la primera clase de sitio estabiliza la cápside, mientras que la unión en la segunda clase requiere o induce cambios estructurales que no pueden tolerarse sin desestabilizar la cápside. Particularmente, D2 sugiere que los compuestos HAP pueden inhibir la replicación del virus induciendo el ensamblaje de manera inapropiada y, cuando están en exceso, dirigiendo mal el ensamblaje, lo que disminuye la estabilidad de las cápsides normales. Sin embargo, y de manera similar que D1, D2 no enseña ni sugiere una combinación, y mucho menos una combinación que comprende al menos dos agentes como los inhibidores de la cápside e inhibidores de secreción de sAg. Adicionalmente, vale la pena resaltar que D1 tampoco divulga combinaciones sinérgicas, lo cual se considera como una característica esencial de la presente invención.

En cuanto a D3, este divulga un método de terapia antiviral para tratar a un individuo que padece una infección viral, comprendiendo el método: administrar a dicho individuo un curso de terapia antiviral; y potenciar la eficacia de dicha terapia antiviral mediante la administración de un tratamiento de hemodiálisis por afinidad por lectina a dicho individuo, en el que dicho tratamiento de hemodiálisis por afinidad por lectina comprende hacer pasar sangre o plasma de dicho individuo a través de un dispositivo de hemodiálisis por afinidad por lectina, en el que se une una lectina en dicho dispositivo de hemodiálisis por afinidad por lectina un virus o fragmentos del mismo en dicha sangre o plasma, y en el que dicha lectina atrapa dicho virus o fragmentos del mismo en dicho dispositivo de hemodiálisis por afinidad por lectina, eliminando dicho virus o fragmentos del mismo de dicha sangre o plasma. Sin embargo, D3 se encuentra dirigido a un método de tratamiento, mientras que la presente invención reclama una composición y un kit.

Asimismo, D3 es un documento general que no menciona en ninguna parte los inhibidores de la cápside e inhibidores de secreción de sAg. Además, en este punto vale la pena resaltar que D3 no enseña ni sugiere una combinación de algún agente, y mucho menos una combinación que comprende al menos dos agentes como los inhibidores de la cápside e inhibidores de secreción de sAg. Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia se encuentra en plena capacidad de entender que D3 tampoco divulga combinaciones sinérgicas, lo cual se considera como una característica esencial de la presente invención.

Así las cosas, es evidente que a partir de las enseñanzas de D2 y D3, y la combinación de dichas enseñanzas con lo divulgado en D1, una persona medianamente versada en la materia se encuentra en obligación de llevar a cabo una experimentación adicional y exhaustiva para llegar a la materia reclamada por la presente invención, además, y a pesar de dicha experimentación nada asegura que dicha persona llegue a la obtención de combinación sinérgica de al menos los dos agentes. Y si llegase a esta conclusión su arduo trabajo experimental no tendría ningún reconocimiento al hacerlo.

Ahora bien, y a pesar de que D1 a D3 se encuentran dentro del mismo campo técnico de esta solicitud, las enseñanzas de estos no son válidas teniendo en cuenta que ninguna de dichos documentos solos o en combinación divulgan la materia reclamada por la presente invención, por lo que ni D1, ni D2, ni D3 superan las deficiencias anteriormente explicadas.

Por todo lo anterior, si una persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de D1 y D2 o D3, de ninguna manera podría llegar a la presente invención, puesto que dicha persona enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre las composiciones divulgadas en dicho arte previo, lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia. En este sentido, es totalmente claro que cualquier persona medianamente versada en la materia tendría diversas dificultades para adaptar las características divulgadas en el arte previo, y además elegir cual de dichas características son aplicables para obtener la materia reclamada en la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que las reivindicaciones dependientes también son inventivas puesto que estas comprenden las características que se reclaman en la reivindicación independiente y además adicionan características adicionales. Por lo tanto, vale la pena mencionar que D1 a D3 no divulga absolutamente todas las características de la reivindicación independiente de la presente invención, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia consideraría que dichas reivindicaciones también son inventivas a la luz de las múltiples diferencias con D1 a D3.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, me permito manifestar que para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, siempre es necesario considerar cada uno de los elementos, y características establecidas en la materia reclamada como un todo y no como porciones separadas de una misma invención, ni tampoco omitiendo aquellas características que son claves para una invención, más aún cuando dichas características se derivan de reivindicaciones independientes.

Además de lo anterior, es relevante considerar que tal y como lo expone el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina *“Para juzgar si la invención definida por las reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica, hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”*¹, por lo anterior, me permito llamar la atención de la Examinadora en el hecho que cada invención es de cierta medida una combinación de elementos relacionados entre sí, por lo que no es suficiente afirmar que dichos elementos y/o características ya habían sido previamente divulgados, partiendo de combinaciones de enseñanzas convenientes, y que por ende, la combinación de fracciones de diferentes documentos permiten la deducción obvia de la invención reclamada.

Por el contrario, en primera instancia es importante entender que el nivel inventivo es un proceso creativo e innovador en donde la cuestión para el Examinador se enfoca en si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia.² Por lo tanto, para determinar si una invención posee nivel inventivo, es indispensable determinar si los elementos y/o características ya conocidas podrían haberse combinado para dar como resultado una invención particular, tal y como la definida por la presente solicitud.

Así, considerando lo anterior, me permito resaltar que el análisis de nivel inventivo expuesto en el Oficio 4859 es errado y de ninguna manera podría afirmarse que la materia de la presente solicitud, tal y como se encuentra adjunta al presente Memorial de respuesta, es evidente u obvia a la luz de las enseñanzas de D1 a D3.

Es más, no es posible prever la composición y el kit de esta solicitud y discutido anteriormente, a partir de la lectura del arte previo citado, ya que las invenciones de patente tienen nivel inventivo cuando el producto o procedimiento no es fácilmente derivable por la persona medianamente versada en la materia o cuando presentan un efecto inesperado o mejorado impredecible de los documentos citados, como en la presente invención. Por lo anterior, nada en el arte previo sugiere ni enseña esta invención.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. Por lo tanto, es claro que la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 a D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los países de la Comunidad Andina, Sección 10.

² Íbidem.

Tasas

Adjuntamos una nueva **tasa de modificación** en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio. También adjuntamos **tasa de examen** para la realización de un nuevo examen de patentabilidad.

Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con los lineamientos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio;
- Tasas.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41