

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 FARMACÉUTICA Y KITS QUE COMPRENDEN INHIBIDORES DE LA CÁPSIDE, INHIBIDORES DE SECRECIÓN DE SAG Y UN INHIBIDOR DE LA TRANSCRIPCIÓN INVERSA**

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. 9812 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 24 de junio de 2022.

En respuesta a las observaciones realizadas como resultado del examen de fondo, es pertinente mencionar que las reivindicaciones cumplen a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486 de 2000, razón por la que respetuosamente disiento de los comentarios del Examinador a este respecto. A continuación, sin embargo, se presentan argumentos para atender a cada uno de los requerimientos del Examinador:

1. Claridad del Capítulo Reivindicatorio

i) El Examinador asegura que *las reivindicaciones 1, 4, 6, 12 a 15, 18, 20, 26 a 28 no son claras ni concisas porque mencionan una composición farmacéutica que comprende: “un inhibidor de la cápside” y “un inhibidor de secreción de sAg” (reivs. 1, 14, 15 y 28) o “un inhibidor de la transcriptasa inversa” (reivs. 4, 14, 18 y 28) o “un inhibidor de formación de ADNccc” (reivs. 6, 14, 20 y 28) o “un inmunoestimulador” (reivs. 12, 14, 26 y 28) o “agonistas del estimulador de los genes IFN (STING) e interleucinas” (reivs. 13 y 27) los cuales corresponden a categorías terapéuticas a las cuales pertenecen un sinnúmero de compuestos químicos con esa función, los cuales no han sido probados ni se encuentran sustentados en la descripción.*

Adicionalmente, expone que *las reivindicaciones 1, 14, 15 y 28 no son claras ni concisas porque la expresión “una cantidad sinérgicamente eficaz de una combinación” sugiere un sinnúmero de cantidades y proporciones que no se ha probado, ni demostrado su sinergia. Se sugiere especificar cada uno de los porcentajes o proporciones en los cuales se encuentra cada uno de los principios activos dentro de la composición farmacéutica reivindicada de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.*

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que difiero de las objeciones del Señor Examinador ya que la materia actualmente reivindicada por la presente invención, y dirigida a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad sinérgicamente eficaz de una combinación de a) un inhibidor de la cápside y b) un inhibidor de secreción de sAg, y un kit que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y los elementos anteriormente mencionados, goza de total soporte a lo largo del Capítulo Descriptivo de la invención. En este punto me permito señalar que lo siguiente:

- Las reivindicaciones dependientes a estas reivindicaciones comprenden características esenciales, tales como la definición de sus componentes, lo cual hace que las realizaciones allí mencionadas diferencien la presente solicitud de las enseñanzas del arte previo. Por lo tanto, la materia de dichas reivindicaciones no debe de ser ignorada para sencillamente señalar que las mismas comprenden un sinnúmero de opciones no sustentadas.
- La sugerencia del Examinador en cuanto a restringir la materia del Cap. Reivindicatorio aún más, resultaría en una limitación injusta a la materia que el Solicitante pretende reclamar. Así, me permito llamar la atención de ese Despacho que los Inventores de una solicitud de patente, se encuentran en todo el derecho de reclamar un concepto inventivo sin importar la amplitud del mismo, y más aún cuando el mismo es suficiente para resolver el problema técnico propuesto por la solicitud, por lo que no es necesario hacer una restricción de este tipo tal como lo exige el Examinador. Es más, llevar a cabo una restricción de este tipo dejaría al solicitante con una protección jurídica y técnica muy débil, siendo así importante entender que una solicitud de patente protege no pretende proteger una formula cuali-cuantitativa como se observaría en el folleto de un medicamento y tal como lo sugiere el Examinador.

En este sentido, respetuosamente solicito a ese Despacho que las reivindicaciones sean tenidas en cuenta en su totalidad y se retiren las objeciones al respecto, ya que los señalamientos del Examinador se encuentran dirigidos a delimitar la materia reclamada exclusivamente a un componente A y B con rangos concretos, lo cual resultaría en un condicionamiento injusto.

ii) El Examinador manifiesta que *las reivindicaciones 8 a 11, 22, 24 y 25 no son claras ni concisas ya que la expresión “un nucleótido oligomérico dirigido al genoma de la Hepatitis B” o “ARNip dobles o triples de los ARNip 1m a 15m” son géneros funcionales y comprenden a un sinnúmero de compuestos que no han sido probados y no se encuentran sustentados. Además, menciona que Las reivindicaciones 2, 3, 7, 16,17 y 21 no son claras porque mencionan 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 internacional o nomenclatura IUPAC*

Con relación a lo anterior, me permito manifestar que dichas expresiones y códigos de fabricante pueden ser totalmente entendidas por cualquier persona experta en la materia de la presente solicitud y además corresponden a expresiones/términos usualmente utilizados en el campo técnico de esta invención. Por ejemplo, un nucleótido oligomérico se dirige a una pluralidad de compuestos químicos orgánicos fundamentales de los ácidos nucleicos.

A su vez, el código de fabricante de la molécula Bay-41-4109 corresponde a un potente inhibidor del virus de la hepatitis B humana. Así es evidente que dichas expresiones son totalmente comprensibles para cualquier experto. Adicionalmente, nuevamente me permito señalar, que restringir la materia reclamada a componentes concretos, resultaría en una condicional injusta para los inventores de esta solicitud, ya que al considerar el Cap. Reivindicatorio como un todo, no debería existir duda alguna que el mismo corresponde no solo a (i) una realización razonable del concepto inventivo reclamado, sino también (ii) puede ser entendido por cualquier persona versada en la materia. Así las cosas, solicito a ese Despacho que las objeciones al respecto sean retiradas.

iii) El Examinador manifiesta que *las reivindicaciones: 4, 6, 8, 9, 12, 18, 20, 22, 23 y 26 no son concisas porque el término “al menos” precediendo una característica no es limitativo ya que al no tener un rango superior no limita el alcance de la reivindicación y no permite distinguir la invención del estado de la técnica.*

A este respecto me permito manifestar que dicho término de ninguna manera puede restarle claridad a la presente solicitud, ya que el mismo, al ser tomado en conjunto con las características de la composición y kit y junto el contexto de la invención, resultan la mejor manera de describir las mismas. Además, dichos términos permiten una comparación con el estado de la técnica y por ello, no pueden ser considerados como términos “aislados”, ya que el mismo relaciona elementos concretos, los cuales corresponden a una característica específica de la invención, siendo esto un límite de comparación con las enseñanzas del estado del arte anterior.

Considerando lo mencionado, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado cumple con los lineamientos establecidos por el Artículo 30 de la Decisión 486.

iv) Teniendo en cuenta lo anterior, y considerando las sugerencias del Examinador y el hecho que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio actual cumple con las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, de manera atenta solicito a ese Despacho el retiro de las objeciones con respecto a la Claridad de la materia reclamada.

2. Descripción

i) El Examinador establece que *la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla. En este sentido, el capítulo descriptivo no divulga de manera suficiente cualquier molécula un inhibidor de la cápside o un inhibidor de secreción de sAg o un inhibidor de la transcriptasa inversa o un inhibidor de formación de ADNccc o un inmunoestimulador o agonistas del estimulador de los genes IFN (STING) o interleucinas. Así mismo el capítulo descriptivo tampoco proporciona evidencia técnica de una composición que incluye compuesto 3 y entecavir o compuesto 4 y entecavir o compuesto 3 y SARNANP (Tabla 9d), compuesto 24 y tenofovir disoproxil fumarato (TDF) (tabla 15d), compuesto 23 y TDF (tabla 16d), compuesto 25 e IFNa2a (tabla 18d), compuesto 25 y compuesto 3 (tabla 19d), compuesto 3 y tenofovir alafenamida (TAF) (tabla 20d), compuesto 22 e IFNa2a (tabla 21d), compuesto 25 y compuesto 22 (tabla 23d), compuesto 3 y IFNa2a (tabla 21d).*

Así mismo solo se evidencia el efecto sinérgico en composiciones o kits que comprenden dos activos, pero no hay una evidencia de una composición o kit que incluya más dos moléculas activas.

ii) Puntualmente, me permito llamar la atención del Señor Examinador en el hecho que la Descripción de esta invención proporciona un sinnúmero de ejemplos que describen los resultados de diversos estudios de combinación (por ejemplo, combinación doble) mediante el uso de agentes que poseen distintos mecanismos de acción 20 contra el VHB. Tal como se describe en la presente Descripción, varias combinaciones de agentes demostraron una interacción sinérgica inesperada y las combinaciones en general carecieron de un antagonismo. Por ejemplo, el Examinador menciona que no hay soporte para el compuesto 25 e IFN α 2a, pero si se observa el ejemplo 18, se puede evidenciar un estudio de dicha combinación *in vitro* en donde se determina si una combinación de dos fármacos del compuesto 25 (un inhibidor de molécula pequeña del ADN de VHB, HBsAg y HBeAg, que pertenece a la clase química de la dihidroquinolizina) y el 25 interferón alfa 2a pegilado (IFN α 2a, citocina antiviral que activa las vías inmunitarias innatas en los hepatocitos) es aditiva, sinérgica o antagonista *in vitro* mediante el uso de hepatocitos primarios humanos infectados con VHB en un sistema de modelo de cultivo celular. Así, el resultado de esta combinación concluyó que las combinaciones eran sinérgicas, sin antagonismo. De igual forma aplica para las composiciones reveladas en el Cap. Reivindicatorio actual de esta invención.

iii) En adición a lo anterior, de igual forma me permito señalar que la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no debe ser limitada a una modalidad exclusiva, sino que, por el contrario, cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades ligadas por un efecto técnico común que finalmente es el que delimita el alcance de la invención. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia está en total capacidad de comprender el alcance de la solicitud, pues notaría que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio actual se encuentra dentro de la materia divulgada en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin acudir a experimentación o aprendizaje adicional al campo técnico de la invención.

Por lo anterior, de manera atenta, solicito a ese Despacho que las objeciones al respecto sean retiradas, ya que, en opinión del Solicitante, el Capítulo Descriptivo cumple a cabalidad con los requerimientos establecidos por el Artículo 28 de la Decisión 486.

3. Unidad de invención

i) Con relación a la unidad de invención de la solicitud, el Examinador menciona que *la solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo. Además, señala que el Cap. Reivindicatorio 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 WO2015172128.*

ii) En respuesta a lo anterior, contrario a la posición del Examinador, la invención reivindicada si cumple con el requisito de unidad de invención en la medida que todas las reivindicaciones dependientes dependen directa o indirectamente de la composición sinérgica de la reivindicación 1 por lo que todas las posibles combinaciones comprenden o están agrupadas por este concepto inventivo común. Particularmente, la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece en su numeral 2.11. lo siguiente: *“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 general”*, así, es claro que un único concepto inventivo corresponde al conjunto de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones.

Por lo tanto, dado que todas las posibles combinaciones comparten un concepto inventivo común, el requisito de unidad de invención debe tenerse como superado.

4. Nivel Inventivo

i) Con respecto al nivel inventivo de la presente solicitud, de manera atenta me permito manifestar que contrario a los señalamientos establecidos por el Examinador, la presente solicitud, tal y como se encuentra reclamada en el Capítulo Reivindicatorio actual difiere en ciertos aspectos de los documentos del arte anterior citados en el Oficio Técnico No. 9812.

ii) En primer lugar, me permito manifestar que la materia reclamada por esta solicitud difiere totalmente de las enseñanzas de D1 y D2, en el sentido en que D1 falla en incluir cada uno de los elementos de la composición aquí reclamada. Es más, el mismo Examinador asegura y reconoce lo mismo en el Oficio Técnico No. 9812 de junio 24 de 2022. Es más, el mismo Examinador falla en argumentar por qué razón el versado en la materia habría escogido específicamente los inhibidores de cápside reivindicados de D1 y tan solo menciona que “el incluir todos los compuestos en una misma composición para obtener una composición alternativa ya está divulgado en D1 que se refiere a administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y segundo compuesto capaz de modular el ensamblaje nuclear en una célula infectada de VHB”, sin tan siquiera esclarecer cuál fue sería la motivación que llevaría a una persona versada en la materia a considerar D1 como un documento clave para desvirtuar el nivel inventivo de la composición de la reivindicación 1.

De esta manera, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si se tratara de armar un rompecabezas con partes separadas. En este caso particular, y contrario al análisis del Señor Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la composición de la presente invención, siguiendo los argumentos del Señor Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva (conocido en el ámbito de patentes como *‘análisis hindsight’*) una vez conoce la invención aquí reclamada.

Adicionalmente, no se explica como el Examinador inicialmente manifiesta que “D1 no incluye todos los componentes de esta solicitud en una misma composición”, para después establecer que “la inclusión de todos los compuestos en una misma composición ya los divulgaba D1”, es contradictorio.

Consecuentemente, el análisis de nivel inventivo no puede ser basado en un estándar “*posible de alcanzar*”, debido a que esto haría que toda invención fuera no patentable. En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo.

iii) Por otro lado, en cuanto a las objeciones de la reivindicación 15, dirigida a un kit, me permito señalar que la materia reclamada actualmente se encuentra definida mediante características esenciales como los elementos de dicho kit, y contrario a lo expuesto por el Examinador, no se encuentran anticipadas por la combinación de D1 y D3.

Particularmente, el documento D1 se dirige a una composición farmacéutica que comprende compuestos para modular la infección de HBV, pero no divulga en ningún momento un kit de partes. En este punto me permito manifestar que un kit de partes está conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito, por lo tanto, D1 de ninguna forma puede ser considerado el documento del arte más cercano a la invención, ya que no menciona la característica esencial de la reivindicación 15, la cual además de ser la combinación directa de componentes específicos, se dirige a la funcionalidad de un kit de partes con una finalidad específica.

En este sentido, al entender que dicha diferencia es abismal, me permito manifestar que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención NO puede ser formulado como lo estipula el Señor Examinador, de la siguiente manera: ***¿Cómo modificar la composición de D1 con el fin de obtener una forma de entrega alternativa?***, sino por el contrario se dirige a un kit para la prevención de una infección viral como la hepatitis B, en donde la combinación de elementos resultan en una interacción sinérgica inesperada.

Así, debido a las diferencias estructurales señaladas anteriormente, no es apropiado suponer que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas y sugerencias de D1, necesariamente hubiese estado motivada a desarrollar y producir un kit como el que se reclama en la presente solicitud, debido a que a partir de D1 se obtendrían composiciones estructuralmente distintas a las de la presente invención, posiblemente con ausencia de interacción sinérgica.

Ahora bien, en cuanto D3, si viene este se dirige a un kit para el manejo de infecciones virales, el mismo también falla en mencionar las particularidades del kit de esta solicitud, por lo que gracias a las diferencias encontradas entre la presente invención y el arte previo citado por el Despacho, y teniendo en cuenta que cualquier efecto técnico que no sea obvio a la luz del arte previo es completamente válido en materia de patentes, la presente solicitud tienen efectos sorprendentes e inesperados de sinergia a la luz del arte previo más cercano.

Así, me permito llamar la atención de este Despacho en el hecho que para determinar y evaluar 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, aunque sean reconocidas por el mismo Examinador sean pasadas por alto, cuando son claves para una invención.

iv) Así las cosas, y en vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

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