



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA TERAPIA DE COMBINACIÓN

Asunto: Respuesta al Requerimiento No. 14207 del 7 de septiembre de 2022.

Expediente No. NC2019/0008103

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **GENFIT**, doy respuesta al Oficio No. 14207 del 7 de septiembre de 2022, bajo los siguientes términos:

1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador y mejorar la claridad de las reivindicaciones, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio modificado en el cual se hacen los siguientes cambios:

En el nuevo set de reivindicaciones se ha incorporado la palabra “caracterizado/a” para separar el preámbulo de la parte caracterizante y dotar de mayor claridad a las nuevas reivindicaciones adjuntas.

- La reivindicación 1 se ha modificado limitando el alcance de la misma de la siguiente manera:



El componente (i) se ha limitado a nitazoxanida, tizoxanida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. La base para dicha modificación se encuentra en la reivindicación 4 originalmente presentada., que ha sido eliminado en consecuencia.

El componente (ii) se ha limitado a la lista de compuestos de la reivindicación 7 original. En consecuencia, la reivindicación 7 original se ha eliminado.

- La reivindicación 1 también se ha modificado suprimiendo los términos "al menos" y sustituyendo las abreviaturas por los términos correspondientes. El término "PPAR" se encuentra en la página 2, línea 16 del texto originalmente presentado.

-Las reivindicaciones 2 a 7 se han eliminado, así como las reivindicaciones 10 a 13 y 15 a 18. El resto de reivindicaciones se ha reenumerado y su dependencia se ha adaptado en consecuencia.

- Las reivindicaciones originales 8 y 9 (nuevas reivindicaciones 2 y 3) han sido modificadas de conformidad con la reivindicación 1 modificada, para adecuar el alcance de las mismas al alcance de la nueva reivindicación 1 modificada.

- En todas las reivindicaciones, los términos "*producto combinado*" han sido sustituido por el término "*composición*", tal y como ha sugerido el examinador.

Las modificaciones descritas anteriormente no se extienden más allá del contenido de la solicitud tal como fue presentada; tampoco resultan en una ampliación del alcance de la materia originalmente reivindicada.

Adicionalmente, el Solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales para la materia eliminada.



2. Reivindicaciones relativas a un uso

Se objeta que las reivindicaciones originales 10 y 15 a 18 no son patentables por ir dirigidas a un uso.

Dichas reivindicaciones 10 y 15 a 18 se han eliminado, por lo tanto la presente objeción ha quedado solventada y no aplica al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

3. De la solicitud de patente

1.1. Título

El Examinador sugiere modificar el título actual de la presente solicitud de patente por el título: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO SELECCIONADO DE NITAZOXANIDA (NTZ) O TIZOXANIDA (TZ), Y ELAFIBRANOR CON ACTIVIDAD ANTIFIBRÓTICA SINÉRGICA”.

El Solicitante está de acuerdo con el Examinador y solicita la modificación del título tal y como ha sugerido dicho Examinador. En consecuencia, la presente objeción ha quedado solventada.

1.2. Reivindicaciones:

El examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio, argumentando lo siguiente:

“El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. De acuerdo con lo anterior, se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que la reivindicación independiente



incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger.

Las reivindicaciones 1 y 5 no son claras toda vez que las siglas “NTZ” y “PPAR” no son definidas. Por lo tanto, estas abreviaturas pueden comprender cualquier definición existente en el estado del arte. Se sugiere precisar qué componentes son parte del objeto reclamado, identificándolos mediante nombres IUPAC, DCI o estructura química.

La reivindicación 1 y sus dependientes no son claras toda vez que refieren “un producto de combinación” en el preámbulo, sin embargo, aun cuando se reclama un producto como tal, la mención a la combinación no es clara, por el contrario, es ambigua al poder relacionarse con un método de tratamiento. Se sugiere reemplazarlo por el término “composición”, como se relaciona en la memoria descriptiva, ya que esta expresión a diferencia de “un producto de combinación” es clara y reconocida en el campo técnico.

La reivindicación 1 reclama un “análogo” de uno de los principios activos, sin embargo, este término comprende un número indeterminado de derivaciones que no tienen sustento en la descripción y no permiten comprender con claridad el alcance de la invención. Se sugiere eliminarlo o especificar el nombre del análogo de forma precisa.

La reivindicación 3 reclama una “producción combinada”, lo cual no corresponde con lo solicitado en la reivindicación principal. Adicionalmente esta expresión se relaciona con un método de elaboración, por lo tanto, el preámbulo tampoco es correcto según el objeto de las reivindicaciones de la cual depende. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

Las reivindicaciones 2, 3 Y 6 no son concisas porque las definiciones de los



radicales R1 a R7, R9 y Y1 a Y5 representan un sinnúmero de moléculas derivadas que no tienen sustento descriptivo. Por lo tanto, no es posible afirmar que esta generalidad resuelva el problema técnico planteado. Se sugiere restringir el alcance de las reivindicaciones según el sustento, es decir según los compuestos precisos que fueron evaluados.

Las reivindicaciones 1, 5, 6, 11 y 12 que comprenden la expresión: "al menos un" precediendo una característica no es limitativo, porque no permite determinar con claridad el alcance de estas reivindicaciones. Se sugiere eliminar dicha expresión o reemplazarla por un término preciso.

Las reivindicaciones 11, 12 y 13 no son concisas ni presentan sustento descriptivo, toda vez que se reclama un agente terapéuticamente activo adicional, definido por una extensa lista de componentes que no presentan evidencia de resolver el problema técnico planteado. Adicionalmente, este agente adicional se define por nombres funcionales imprecisos, que no permiten determinar con claridad el alcance de la invención. Se sugiere eliminar dichas reivindicaciones o especificar el agente terapéuticamente activo adicional, según el sustento descriptivo."

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio y se hacen las siguientes aclaraciones:

a) Se objeta que el capítulo reivindicatorio no es claro toda vez que los elementos esenciales de la invención no se encuentran definidos en la reivindicación independiente.

Para solventar la presente objeción, la nueva reivindicación 1 se ha modificado incluyendo en la misma las características esenciales de la invención, esto es una composición que comprende **(i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en nitazoxanida (NTZ), tizoxanida y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un agonista de los receptores activados por**



proliferadores de peroxisomas (PPAR) seleccionado del grupo que consiste en Elafibranor, Seladelpar, Saroglitazar y Lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos.

Por tanto, la composición reivindicada en la nueva reivindicación 1 está definida por los componentes esenciales de la misma. En consecuencia, el Solicitante respetuosamente considera que la nueva reivindicación 1 presenta ahora claridad y concisión y en consecuencia, la presente objeción ha quedado solventada.

b) Se objeta que las reivindicaciones carecen de claridad toda vez que las siglas “NTZ” y “PPAR” no son definidas, los términos “análogo”, “al menos un”.

Esta objeción ha quedado solventada con el conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito, dado que el termino “al menos un” se ha eliminado, el término “análogo” se define claramente a qué compuestos hace referencia y las siglas “NTZ” y “PPAR” se han definido por su nombre completo.

En consecuencia, la presente objeción no aplica al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

c) Se objeta la reivindicación 1 y sus dependientes por referirse a “un producto de combinación” que carece de claridad y el Examinador solicita reemplazarlo por el término “composición”.

El Solicitante, tal y como ha sugerido el Examinador, ha reemplazado el término “producto de combinación” por “composición”, en consecuencia, la presente objeción ha quedado solventada.

d) Se objeta que las reivindicaciones 2, 3 Y 6 no son concisas porque las definiciones de los radicales R1 a R7, R9 y Y1 a Y5 representan un sinnúmero de moléculas derivadas que no tienen sustento descriptivo.

Las reivindicaciones originales 2, 3 y 6 se han eliminado. En consecuencia, la presente objeción



ha quedado solventada y no aplica al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

e) Se objeta que las reivindicaciones 11, 12 y 13 no son concisas ni presentan sustento descriptivo, toda vez que se reclama un agente terapéuticamente activo adicional, definido por una extensa lista de componentes que no presentan evidencia de resolver el problema técnico planteado.

Las reivindicaciones originales 11, 12 y 13 se han eliminado. En consecuencia, la presente objeción ha quedado solventada y no aplica al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

1.3. Descripción

El examinador objeta la descripción, argumentando lo siguiente:

“Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En el presente caso, la descripción divulga productos que además de los agentes activos de la reivindicación principal comprenden al menos otro agente terapéuticamente activo, definido por una lista generalizada de componentes con términos funcionales como: “inhibidor de CTGF”, “cualquier compuesto antifibrótico susceptible de interferir con las rutas activadas por TGFβ y BMP, incluyendo activadores del complejo latente de TGFβ tales como MMP2, MMP9, THBS1 o integrinas de la superficie celular”. Sin embargo, no se evidencia que un producto conformado por el compuesto de fórmula (I) y un agente terapéuticamente activo, no definido específicamente, sino mencionado a través de términos funcionales, es decir, toda



esa generalidad pueda resolver el problema planteado.”

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta las siguientes aclaraciones:

Se llama la atención del examinador al hecho que las reivindicaciones modificadas que acompañan al presente escrito se han limitado a una composición que comprende las características esenciales de la invención, esto es: (i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en nitazoxanida (NTZ), tizoxanida y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y (ii) un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) seleccionado del grupo que consiste en Elafibranor, Seladelpar, Saroglitazar y Lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos. Las reivindicaciones originales dirigidas a que dicha composición puede comprender además otro agente terapéuticamente activo con actividad antifibrótica (reivindicaciones 11 a 13 originales) se han eliminado y no forman parte de las nuevas reivindicación modificadas que acompañan al presente escrito.

2. Examen de Patentabilidad

2.1. Novedad y Nivel Inventivo:

En la presente acción oficial, el Examinador indica que las reivindicaciones originales 1 a 5 carecen de novedad a la luz de la información descrita en el documento **D1** (US2014112888). Adicionalmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 6 a 9 y 11 a 14 carecen de actividad inventiva en vista de **D1** en combinación con **D2** (Ratzliff, V. et al. Gastroenterology. 2016).

El Solicitante respetuosamente difiere de la opinión del Examinador y expone a continuación los argumentos a favor de la novedad y actividad inventiva de la presente invención definida en las reivindicaciones 1 a 4, a la luz del estado de la técnica citado, particularmente, a la luz de los documentos **D1 y D2**.



En primer lugar, el Solicitante desea hacer hincapié y destacar que la presente invención se refiere específicamente ahora a:

1. *Una composición caracterizada porque comprende:*

(i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en nitazoxanida (NTZ), tizoxanida y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

(ii) un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) seleccionado del grupo que consiste en Elafibranor, Seladelpar, Saroglitazar y Lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos.

Así pues, las modificaciones llevadas a cabo en la nueva reivindicación 1 hacen que ésta sea nueva a la luz de D1 y D2, ya que ninguno de dichos documentos divulga una composición tal y como se define en la nueva reivindicación 1 modificada.

Como se analiza en detalle más adelante, la composición reivindicada ofrece resultados inesperados. En efecto, e inesperadamente, la combinación de (i) nitazoxanida, y (ii) elafibranor, seladelpar, saroglitazar o lanifibranor, proporciona una acción sinérgica contra las enfermedades fibróticas, inflamatorias, metabólicas y colestásicas. Por ejemplo, una combinación de elafibranor con nitazoxanida inhibe sinérgicamente la α -SMA en las hHSC inducidas por TGF β 1. Véase la página 39, último párrafo, y las Figuras 2 y 5 de la presente solicitud. Véanse también las páginas 45-48 y 60-65, de la solicitud originalmente presentada. Los **efectos sinérgicos** observados con la **combinación nitazoxanida/elafibranor son inesperados**. **No** existe ninguna enseñanza en la técnica que sugiera que dicha combinación tendría efectos sinérgicos.

La presente solicitud también contiene datos experimentales que demuestran **efectos sinérgicos para la nitazoxanida combinada con seladelpar, saroglitazar o lanifibranor** (véase la página 61, línea 25 a la página 62, línea 15 y las Figuras 3A-3C, de la solicitud originalmente presentada):



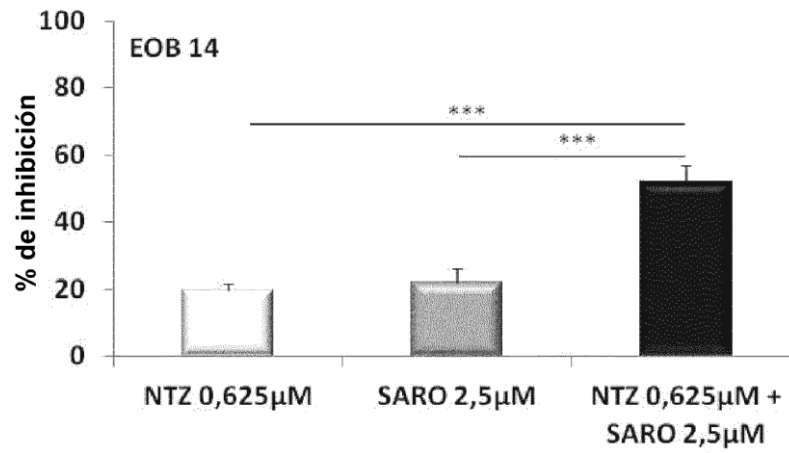
"Con el fin de evaluar si una combinación de otros agonistas de PPAR, saroglitazar, seladelpar y lanifibranor con NTZ, podría reducir la fibrosis de manera sinérgica, también se realizaron experimentos combinados de matriz de combinación en HSC inducidas por TGF β y se determinó la puntuación de EOB. Para evaluar la sinergia con la combinación de NTZ con saroglitazar, seladelpar y lanifibranor se validaron en la actividad antifibrótica. La combinación de NTZ con saroglitazar, seladelpar o lanifibranor reveló una puntuación de EOB > 0, que es indicativa de una sinergia. La combinación de saroglitazar a 2,5 μ M y NTZ a 0,625 μ M también da como resultado una fuerte reducción de α SMA del 52 %, que es mucho más fuerte que el efecto observado con los agentes individuales solos (Fig. 3A). La combinación de seladelpar a 20 μ M y NTZ a 2,5 μ M también da como resultado una fuerte reducción de α SMA del 72 %, que es mucho más fuerte que el efecto observado solamente con los agentes individuales (Fig. 3B). En menor medida, la combinación de lanifibranor a 10 μ M y NTZ a 1,25 μ M tiende a ser significativa ($p=0,06$) para reducir la producción de α -SMA en HSC activadas en comparación con NTZ (Fig. 3C)."

Las Figuras 3A-3C se reproducen a continuación:

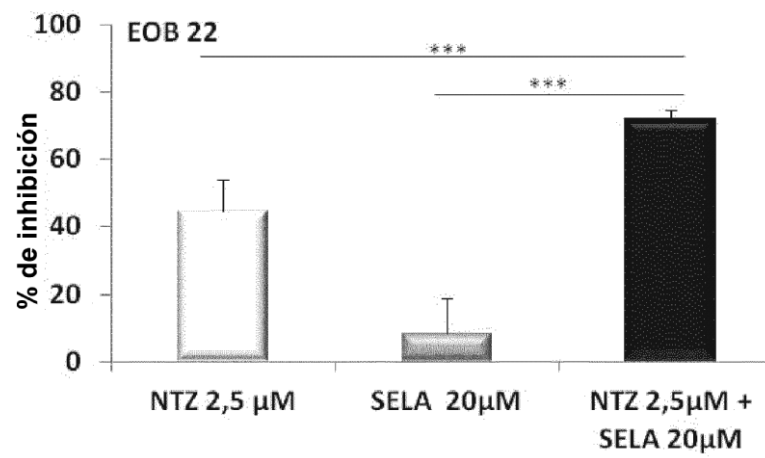


FIGURA 3

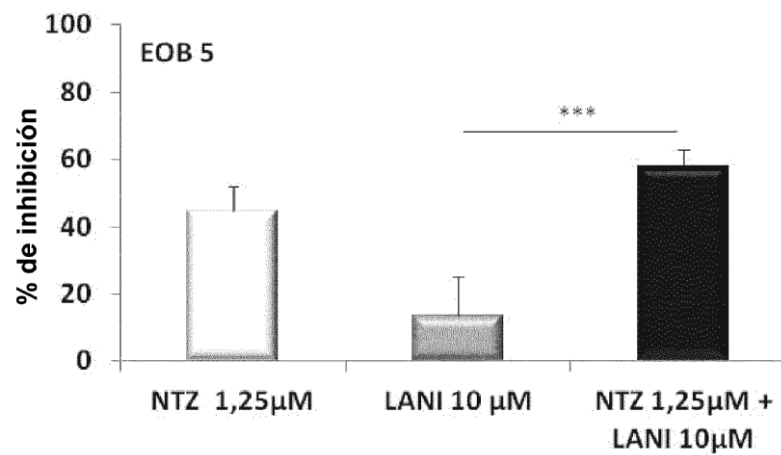
A



B



C





Además, la tizoxanida es el metabolito activo de la nitazoxanida, resultante de su rápida hidrólisis, como se indica en la presente solicitud (véase la página 60, líneas 17-20 de la solicitud originalmente presentada). Por lo tanto, sus propiedades también están respaldadas por los datos experimentales presentados en la solicitud.

Ninguno de los documentos citados por el examinador habría llevado a un experto a esperar que la combinación de (i) nitazoxanida, tizoxanida o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas; y (ii) elafibranor, seladelpar, saroglitazar o lanifibranor, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, proporcionara efectos sinérgicos. Menos aún, ninguno de **D1** y **D2** habría llevado a un experto en la materia a la combinación del componente (i) y el componente (ii). En consecuencia, la presente invención no podía esperarse a partir de la divulgación de ninguno de los documentos **D1** y **D2** solos o en cualquiera de sus combinaciones.

Por lo tanto, el Solicitante respetuosamente considera que el objeto de las reivindicaciones modificadas implica una actividad inventiva respecto a las divulgaciones de **D1** y **D2**.

Por lo menos, por todas las razones aquí expuestas, el Solicitante pide respetuosamente que se retiren las objeciones de novedad y actividad inventiva sobre el nuevo set de reivindicaciones adjunto.

3. Conclusiones

En consecuencia, el solicitante ha demostrado que la invención de la patente es nueva e inventiva con base en la modificación del conjunto de reivindicaciones y los argumentos expuestos anteriormente. Por lo tanto, le pedimos amablemente al examinador que considere su opinión y conceda la patente para la presente invención, por lo que queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.



Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero.

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación voluntaria al capítulo reivindicatorio.
 Capitulo reivindicatorio modificado en control de cambios.
 Capitulo reivindicatorio modificado en limpio.

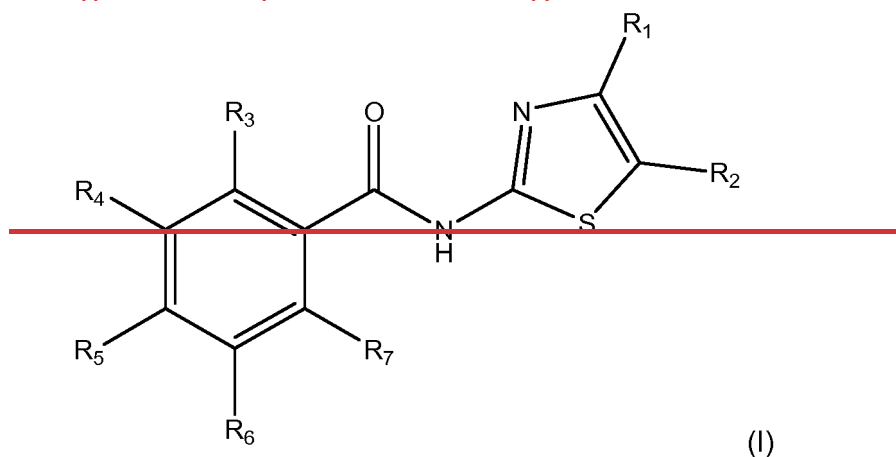
REIVINDICACIONES

1. ~~Una composición producto de combinación~~ caracterizada por que comprende:

5 (i) un compuesto seleccionado de l grupo que consiste en nitazoxanida (NTZ), ~~y un análogo de la mismatizoxanida~~ y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y

(ii) ~~al menos~~ un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) seleccionado del grupo que consiste en Elafibranor, Seladelpar, Saroglitazar y Lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos.

2. ~~El producto de combinación según la reivindicación 1, en donde el componente (i) es un compuesto de fórmula (I):~~



15 ~~o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:~~

~~R1 representa un átomo de hidrógeno (H), un átomo de deuterio (D), un átomo de halógeno, un grupo arilo (C6-C14), un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo (C3-C14), un grupo alquilo (C1-C6), un grupo sulfonilo, un grupo sulfóxido, un grupo alquilcarbonilo (C1-C6), un alquiloxi (C1-C6), un grupo~~

~~carboxílico, un grupo carboxilato, un grupo NO₂, un grupo NH₂, un grupo alquilamino (C1-C6), un grupo amido, un grupo alquilamido (C1-C6), un grupo dialquilamido (C1-C6).~~

5 ~~—— R2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo NO₂, un grupo arilo (C6-C14), un grupo heterocíclico, un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14), un grupo alquinilo (C2-C6), un grupo alquiloxi (C1-C6), un grupo alquiltio (C1-C6), un grupo alquilcarbonilo (C1-C6), un grupo alquilcarbonilamino (C1-C6), un grupo arilcarbonilamino (C6-C14), un grupo carboxílico o carboxilato, un grupo amido, un grupo alquilamido (C1-C6), un grupo dialquilamido (C1-C6), un grupo NH₂, un grupo alquilamino (C1-C6),~~

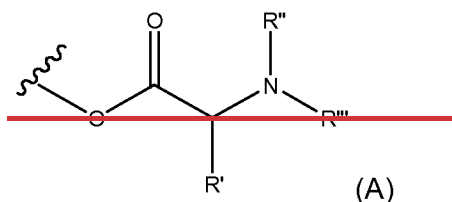
~~—— o R1 y R2, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un cicloalquilo de 5 a 8 miembros sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico o arilo,~~

15 ~~—— R3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un átomo de halógeno, un grupo O-R8, un grupo alquilcarbonilo (C1-C6), un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquiloxi (C1-C6), un grupo alquiltio (C1-C6), un grupo alquilcarboniloxi (C1-C6), un grupo ariloxi (C6-C14), un grupo arilo (C6-C14), un grupo heterocíclico, un grupo cicloalquilo (C3-C14), un NO₂, un grupo sulfonilaminoalquilo, un grupo NH₂, un grupo aminoalquilo (C1-C6), un grupo alquilcarbonilamino (C1-C6), un grupo carboxílico, un grupo carboxilato, un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina o un resto de fórmula (A):~~

20

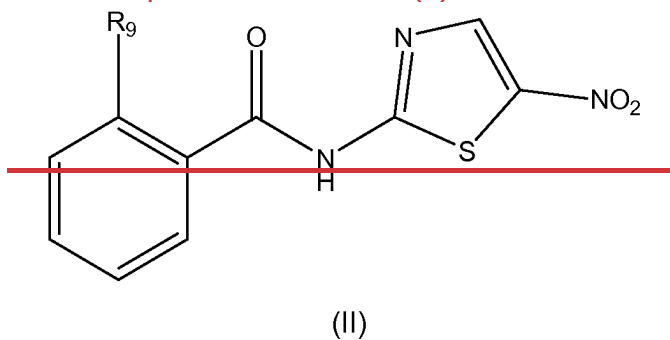
25

~~metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina o un resto de fórmula (A):~~



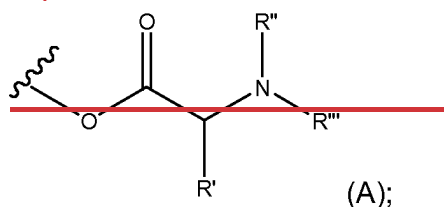
~~5 en la que R' representa un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquenilo (C2-C6), un grupo alquinilo (C2-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquenilo (C1-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquenilo (C2-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquinilo (C2-C6); R'' y R''', independientemente,~~
~~10 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) o un grupo protector de nitrógeno;~~
~~o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.~~

~~15 3. La producción combinada de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el componente (i) es un compuesto de fórmula (II):~~



~~o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R9 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de deuterio, un grupo O-R8 (R8 se~~

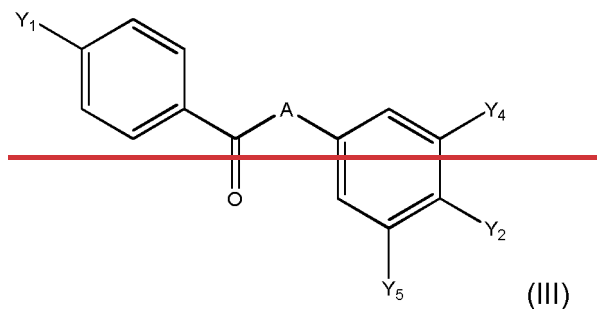
ha definido anteriormente) o un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina o un resto de fórmula (A):



en la que R' representa un grupo alquilo (C1-C6), un grupo alquenilo (C2-C6), un grupo alquinilo (C2-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquilo (C3-C14) alquenilo (C1-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquilo (C1-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquenilo (C2-C6), un grupo cicloalquenilo (C3-C14) alquinilo (C2-C6); R'' y R''', independientemente, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) o un grupo protector de nitrógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el componente (i) se selecciona de nitazoxanida, tizoxanida, [(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d3)etanoato, [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d2)etanoato; o [2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d1)etanoato, (clorhidrato de (S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3,3-dimetilbutanoato) y (clorhidrato de (2S,3S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3-metilpentanoato) o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. — El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el componente (ii) se selecciona de:
- al menos un agonista de PPAR-alfa;
 - al menos un agonista de PPAR-gamma;
 - al menos un agonista de PPAR-delta;
 - al menos un agonista doble de PPAR-alfa/delta;
 - al menos un agonista de PPAR-alfa y al menos un agonista de PPAR-delta;
 - al menos un agonista doble de PPAR-alfa/gamma;
 - al menos un agonista de PPAR-alfa y al menos un agonista de PPAR-gamma;
 - al menos un agonista doble de PPAR-gamma/delta;
 - al menos un agonista de PPAR-gamma y al menos un agonista de PPAR-delta;
 - al menos un panagonista de PPAR-alfa/gamma/delta; y
 - al menos un agonista de PPAR-alfa, al menos un agonista de PPAR-gamma y al menos un agonista de PPAR-delta.
6. — El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el al menos un agonista de PPAR es un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

Y1 representa un halógeno, un Ra o grupo Ga-Ra;

A representa un grupo CH=CH o CH₂-CH₂;

5 Y2 representa un grupo Gb-Rb;

Ga y Gb, idénticos o diferentes, representan un átomo de oxígeno o de azufre;

10 Ra representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo (C1-C6) no sustituido, un grupo arilo (C6-C14) o un grupo alquilo (C1-C6) que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, un alcoxi (C1-C6) o un grupo alquiltio (C1-C6), grupos cicloalquilo (C3-C14), grupos cicloalquiltio (C3-C14) o grupos heterocíclicos;

Rb representa un grupo alquilo (C1-C6) sustituido con al menos un grupo -COORc, en donde

15 Rc representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-C6) que está sustituido o no con uno o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo (C3-C14) o grupos heterocíclicos; e

20 Y4 e Y5, idénticos o diferentes, representan un grupo alquilo (C1-C6) que está sustituido o no con uno o más átomos de halógeno, grupos cicloalquilo (C3-C14) o grupos heterocíclicos.

~~7. — El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el componente (ii) se selecciona de elafibranor, seladelpar, saroglitazar y lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos.~~

5 ~~28. La composición~~El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones ~~1 a 7~~, caracterizada por que comprende:

(i) un compuesto seleccionado de nitazoxanida, tizoxanida, ~~[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d3)etanoato,~~ ~~[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d2)etanoato;~~ ~~o~~ ~~[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil(d1)etanoato,~~ ~~(clorhidrato de (S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3,3-dimetilbutanoato) y (clorhidrato de (2S,3S)-2-(5-nitrotiazol-2-ilcarbamoil)fenil 2-amino-3-metilpentanoato);~~ ~~o de una sal farmacéutica~~mente aceptable de los mismos; y

(ii) ~~E~~elafibranor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

~~39. La composición~~El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~28~~, caracteriza porque ~~en donde el producto de combinación es una composición que~~ comprende los componentes i) y ii) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

~~10. — El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el producto de combinación es un kit de partes que comprende los componentes i) y ii), para uso secuencial, separado o simultáneo.~~

25

~~11. — El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones~~

- 1 a 10, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo con actividad antifibrótica conocida seleccionado de pirfenidona o inhibidores de la tirosina quinasa receptora (RTKI), tales como nintedanib, sorafenib y otros RTKI, o bloqueadores del receptor de angiotensina II (AT1), o inhibidor de CTGF, o cualquier compuesto antifibrótico susceptible de interferir con las rutas activadas por TGF β y BMP, incluyendo activadores del complejo latente de TGF β tales como MMP2, MMP9, THBS1 o integrinas de la superficie celular, receptores de TGF β de tipo I (TGFBRI) o tipo II (TGFBRII) y sus ligandos tales como TGF β , activina, inhibina, Nodal, hormona antimulleriana, GDF o BMP, correceptores auxiliares (también conocidos como receptores de tipo III) o componentes de la ruta canónica dependiente de SMAD que incluyen proteínas SMAD reguladoras o inhibidoras o miembros de las rutas no canónicas o independientes de SMAD que incluyen diversas ramas de señalización de MAPK, TAK1, rutas de señalización de GTPasa de tipo Rho, rutas de fosfatidilinositol-3 quinasa/AKT, proceso de EMT inducido por TGF β o rutas de señalización de Hedgehog canónicas y no canónicas, que incluyen ligandos Hh o genes diana, o cualquier miembro de las rutas de WNT o Notch que son susceptibles de influir en TGF β .
- 12.— El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además al menos un agente terapéuticamente activo seleccionado de inhibidores de JAK/STAT y otros agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores.
- 13.— El producto de combinación según la reivindicación 12, en donde el agente terapéuticamente activo se selecciona de glucocorticoides, AINE, ciclofosfamida,

nitrosoureas, análogos de ácido fólico, análogos de purina, análogos de pirimidina, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina, miriocina, tacrolimus, sirolimus, derivados del ácido micofenólico, fingolimod y otros moduladores del receptor de esfingosina 1-fosfato, anticuerpos monoclonales y/o policlonales contra dianas tales como citocinas proinflamatorias y receptores de citocinas proinflamatorias, receptor de linfocitos T e integrinas.

14. La composiciónEl producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizada porqueen donde los componentes (i) y (ii) están formulados en una suspensión inyectable, un gel, un aceite, una píldora, un comprimido, un supositorio, un polvo, una cápsula, un aerosol, una pomada, una crema, un parche o medio de formas galénicas para una liberación prolongada y/o lenta.

15. ~~El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.~~

16. ~~El producto de combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en un método para tratar una enfermedad inflamatoria, metabólica, fibrótica y colestásica.~~

17. ~~El producto de combinación para su uso según la reivindicación 16, en donde el trastorno fibrótico se selecciona del grupo que consiste en fibrosis hepática, renal, cutánea, epidérmica, endodérmica, muscular, tendinosa, condral, cardíaca, pancreática, pulmonar, uterina, del sistema nervioso,~~

testicular, ovárica, de la glándula suprarrenal, arterial, venosa, colónica, intestinal (por ejemplo, del intestino delgado), de las vías biliares, del tejido blando (por ejemplo mediastino o retroperitoneo), de la médula ósea, de las articulaciones y estomacal, en particular fibrosis hepática, del intestino, pulmonar, cardíaca, renal, muscular, cutánea, del tejido blando, de la médula ósea, intestinal y de las articulaciones.

18.— El producto de combinación para su uso según la reivindicación 16, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en, hepatopatías metabólicas, esteatosis hepática no alcohólica (EHNA), esteatohepatitis no alcohólica (ENA), hepatopatías inducidas por drogas, hepatopatías inducidas por alcohol, hepatopatías inducidas por agentes infecciosos, hepatopatías inflamatorias, hepatopatías mediadas por disfunción del sistema inmunitario, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, reestenosis, síndrome X, síndrome metabólico, diabetes, obesidad, hipertensión, colangiopatías crónicas tales como colangitis esclerosante primaria (CEP) y colangitis biliar primaria (CBP).

REIVINDICACIONES

1. Una composición caracterizada porque comprende:
 - (i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en nitazoxanida (NTZ), tizoxanida y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
 - (ii) un agonista de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) seleccionado del grupo que consiste en Elafibranor, Seladelpar, Saroglitazar y Lanifibranor o una sal farmacéutica de los mismos.
2. La composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende:
 - (i) un compuesto seleccionado de nitazoxanida, tizoxanida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; y
 - (ii) Elafibranor o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracteriza porque comprende los componentes i) y ii) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque los componentes (i) y (ii) están formulados en una suspensión inyectable, un gel, un aceite, una píldora, un comprimido, un supositorio, un polvo, una cápsula, un aerosol, una pomada, una crema, un parche o medio de formas galénicas para una liberación prolongada y/o lenta.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0008103

Recibo: 22-125798

Fecha: 06/12/2022

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO

CC: 79.339.809

Pago PSE No: 762596

CUS: 1797442705

Patente PCT

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN COMPUESTO SELECCIONADO DE NITAZOXANIDA (NTZ) O TIZOXANIDA (TZ), Y ELAFIBRANOR CON ACTIVIDAD ANTIFIBRÓTICA SINÉRGICA

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000