

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2019/0009215

Solicitud de Patente de Invención titulada: “SAL HEMI-SULFATO DE NUCLEÓTIDO PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C”

Solicitante: ATEA PHARMACEUTICALS INC.

Nuestra Ref.: P2019/000118

RESPUESTA AL OFICIO No. 2643, NOTIFICADO EL 22 DE FEBRERO DE 2023

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad Solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado 29 de noviembre de 2022, en respuesta al primer Examen de Fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 3, 4, 6, 18, y 19;
- el compuesto de la Reivindicación 1 se limita a la estereoquímica de fósforo S_P específica del Compuesto 2;
- en la nueva Reivindicación 15 (antigua Reivindicación 20) se determina la cantidad de la forma de sal de hemisulfato del compuesto que es suministrada por la composición farmacéutica, lo que encuentra soporte en las páginas 32 y 33 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 3 a 15 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 5, 7 a 17 y 20, respectivamente;

- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia inicialmente reivindicada.

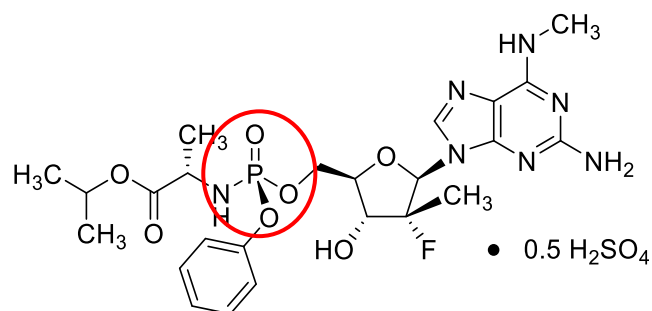
2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones relacionadas con el Capítulo Reivindicatorio:

- la expresión “*opcionalmente*” en las Reivindicaciones 7 a 9 no es clara porque hace opcional una característica impidiendo limitar la materia reclamada;
- las expresiones “vehículo farmacéuticamente aceptable” (Reivindicaciones 7 a 9), “forma de dosificación oral” (Reivindicación 10), “forma sólida” (Reivindicación 11), “forma líquida” (Reivindicación 14), “suspensión o solución” (Reivindicación 15), “una formulación intravenosa” (Reivindicación 16), y “formulación parenteral” (Reivindicación 17) comprenden un número muy extenso de alternativas lo que impide limitar el alcance reclamado;
- el Capítulo Reivindicatorio carece de soporte en el Capítulo Descriptivo porque no existe evidencia de que todos los productos y composiciones reclamadas conserven la misma actividad. El Despacho señala que las pruebas solo sustentan las propiedades del Compuesto 2.
- las composiciones farmacéuticas (Reivindicaciones 7 a 20) se reclaman de manera muy general, mientras el Capítulo Descriptivo únicamente presenta un ejemplo de preparación de una composición en forma de tableta, sin indicar las ventajas técnicas del compuesto que contiene.

Adicionalmente, señala que el Capítulo Descriptivo no divulga de manera suficientemente clara y completa la invención reclamada. El Despacho señala que el Capítulo Descriptivo solo menciona la forma en que se obtiene el compuesto 2 reclamado en la Reivindicación 2, pero los demás estereoisómeros solo se nombran como configuraciones alterativas (Pág. 23, 24), y no se indican sus procedimientos de preparación.

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, se eliminan las Reivindicaciones 3, 4, 6, 18, y 19, por lo que considero superadas las objeciones relacionadas con las mismas.

Adicionalmente, y únicamente para facilitar el trámite, el compuesto de la Reivindicación 1 se limita particularmente a la estereoquímica de fósforo S_P específica del Compuesto 2, como se muestra a continuación



Compuesto 2

A partir de lo anterior, y dado que el compuesto ahora reclamado se limita a la estereoquímica del Compuesto 2 y en vista de que el Despacho reconoce que todas las modalidades divulgadas en el Capítulo Descriptivo corresponden esencialmente a modalidades del Compuesto 2, es evidente que todas las modalidades reclamadas corresponden a una generalización razonable de los compuestos divulgados e ilustrados en el Capítulo Descriptivo, de tal forma que el alcance y límites de la protección reclamada expresada en las reivindicaciones, contrario a presentar una excesiva complejidad para dificultar determinar la extensión del objeto que se busca proteger, resulta completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia de tal forma que los límites de la protección reclamada resultan claros y concisos para dicha persona medianamente versada en la materia.

iii) Ahora bien, con respecto al término “*opcionalmente*” aun presente en las nuevas Reivindicaciones 4 a 6 me permito respetuosamente señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como se demostrará que es el presente caso. En este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Reivindicatorio de una solicitud de patente está dirigido a una persona medianamente versada en la materia, esto es, personas en el área de la farmacia, las cuales están en total capacidad de comprender que tal expresión es alusiva a ciertas modalidades de la invención, en las que algunos ingredientes de la composición, podrían estar presentes o ausentes. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería que el alcance de la invención incluye una composición farmacéutica que comprende la forma de sal de hemisulfato del compuesto de la Reivindicación 1, o cualquiera de sus modalidades, ya sea con la presencia o la ausencia de

un vehículo farmacéuticamente aceptable. Más aun, las composiciones reclamadas son completamente claras para la persona medianamente versada en la materia en tanto su característica esencial es que comprenden el compuesto reclamado en la presente solicitud, es decir, la definición específica de otros ingredientes y de sus cantidades limitaría injustamente la materia reclamada en tanto lo que hace inventiva a la composición es el agente activo que comprende, no los excipientes adicionales.

iii) Con respecto a los términos “vehículo farmacéuticamente aceptable”, “forma de dosificación oral”, “forma sólida” y “forma líquida”, respetuosamente me permito señalar que dichos términos NO le restan claridad al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, el Manual Andino de Patentes (MAP) y Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC) señalan que “*el significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que **normalmente se le da en el área técnica de la solicitud** (...). Si la palabra tiene un significado especial dado por una definición en la descripción, esta definición deberá incluirse en la reivindicación siempre que esto sea factible*”¹² (énfasis y subrayado fuera del texto).

De acuerdo con lo anterior, y en vista de que los anteriores términos son usados comúnmente en el campo técnico y que sus significados son entendidos sin problema por una persona medianamente versada en la materia quien los considerará precisos sabe que éstos no corresponden a términos que sugieran una extensa gama de posibilidades.

En este sentido, me permito señalar que por ejemplo las expresiones alusivas a vehículo farmacéuticamente aceptable son mundialmente aceptadas en la práctica de patentes y además, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de identificar las expresiones “forma de dosificación oral”, “forma sólida” y “forma líquida” aceptadas mundialmente en la práctica farmacéutica para desarrollar composiciones farmacéuticamente aceptables y seguras. De hecho, varios de estas expresiones se encuentran identificadas y definidas por estándares de las entidades regulatorias de los diferentes países alrededor del mundo, como la farmacopea estadounidense y otras farmacopeas reconocidas mundialmente, y adicionalmente, se encuentran completamente definidas en la página 31, 34 y 36 del Capítulo Descriptivo.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, Sección 4.6.1, “*Términos utilizados*”. Página 39

² Ibidem, Sección 2.6.5.1. Páginas 73 y 74.

Por ende, la apreciación del Despacho de que la definición de las mismas es “*excesivamente amplios*” y “*generales*”, no es apropiada pues estas son una generalidad razonable del concepto inventivo a la cual el Solicitante tiene derecho, tal y como se demostró anteriormente y de acuerdo con la manera en la que está reclamada, el alcance de la presente invención es clara para una persona medianamente versada en la materia. En este sentido, me permito reiterar 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 se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Además, incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, tal y como lo requiere el Despacho, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

Finalmente, es importante resaltar que la claridad no podrá analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas y la manera en que los términos son utilizados a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento del área técnica de la solicitud. Lo anterior encuentra soporte en el artículo 51 de la Decisión 486, que establece lo siguiente:

Artículo 51.- El **alcance de la protección** conferida por la patente **estará determinado por el tenor de las reivindicaciones**. La descripción y los dibujos, o en su caso, el material biológico depositado, **servirán para interpretarlas** (énfasis fuera de texto).

Así, el Capítulo Descriptivo sirve para interpretar las reivindicaciones, y por ende, determinar el alcance de protección, puesto que son las reivindicaciones las que determinan dicho alcance. En este sentido, el uso de palabras conocidas en el campo técnico es una práctica común en el ámbito de patentes, pues son palabras que cualquier persona medianamente

versada en la materia entendería. Los anteriores criterios se cumplen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que dichos términos no requieren restricción.

iv) Ahora bien, con respecto a la supuesta falta de soporte en el Capítulo Descriptivo de las composiciones farmacéuticas de las nuevas Reivindicaciones 4 a 15, me permito nuevamente diferir de la opinión del Despacho, ya que de acuerdo con el MAP, una **invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones** que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y **no solo algunas modalidades particulares** reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción**, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta³.

En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia entendería que la **característica esencial** de las composiciones reclamadas es que comprenden el compuesto de la invención, así que como señala el MAP, a partir de la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y **los conocimientos técnicos generales de una persona versada en la materia**, y las opciones de las posibles modificaciones que se podrían hacer, las composiciones reclamadas en el Capítulo Reivindicatorio se encuentran debidamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo.

Con respecto a lo anterior, respetuosamente me permito señalar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los Ejemplos deban ilustrar **todas y cada una de las modalidades que se encuentran dentro del alcance de la invención**, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione **la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención** sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva.

Además, vale la pena señalar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Así, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debería existir

³ Manual Andino para el Examen de patentes. Secretaria General de la Comunidad Andina, 2022, Sección 3.1.2

obligación alguna de limitar únicamente a la materialización del concepto ilustrada en los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el alcance de la protección del concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

Finalmente, respetuosamente me permito señalar que es parte de la práctica general de patentes que se protejan de forma independiente modalidades preferidas de la invención, por ejemplo las Reivindicaciones 7 a 20, se definen modalidades particulares de la composición farmacéutica que contiene la sal de hemisulfato de un compuesto de las Reivindicaciones 1 a 3, lo cual entre otras cosas es de utilidad en caso de un eventual litigio donde se pueda identificar una infracción más fácilmente. Por todo lo anterior, considero que la composición se encuentra adecuadamente definida por sus características técnicas esenciales y se encuentran soportados en el Capítulo Descriptivo.

v) En vista de lo anterior, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y soporte establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

3. a- El Despacho afirma que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las publicaciones WO2016/144918 (D1) y US2004162265 (D3).

i) Particularmente, el Despacho señala que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1 porque divulga el compuesto isopropil((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofurano-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)-L-alanina y sus enantiómeros, útil para el tratamiento del virus de la hepatitis C.

El Despacho considera que la diferencia entre la Reivindicación 1 y el compuesto de D1 consiste en que es una sal hemi-sulfato. Sin embargo, no se evidencian pruebas técnicas dicha diferencia porque en las pruebas del Capítulo Descriptivo se realizan empleando el Compuesto 2, que corresponde a la forma hemisulfato. Por lo tanto, no existe alguna evidencia que indique un efecto técnico atribuible a la forma hemisulfato reclamada en la Reivindicación 1, sobre la forma libre del Bemnifosbuvir ya conocido en D1.

Adicionalmente, el Despacho señala que es de conocimiento general que la selección de sales es una práctica común en el desarrollo de una nueva *API* (Ingrediente activo farmacéutico), particularmente cuando la *API* es una base libre y existe la posibilidad de mejorar sus propiedades por combinación con un anión. En principio, el cribado de la sal se suele realizar junto con la cristalización del producto de la sal⁴. De manera adicional, D3 enseña la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina con estabilidad y propiedades físicas que facilitan la fabricación, manipulación y formulación, el compuesto es un potente agente antiviral, D3 también enseña métodos para tratar enfermedades mediadas por el virus de la hepatitis C.

Además, las formas enantioméricas de un fármaco racémico pueden diferir notablemente en sus propiedades farmacodinámicas o farmacocinéticas y estas pueden ser factores determinantes, para la comercialización de un fármaco que contiene un centro potencialmente resoluble como una mezcla racémica. Esta situación no es siempre mala, pero está claro que no se debe administrar un racemato cuando existe una clara ventaja con el uso de un enantiómero resuelto.⁵

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la forma de sal de hemi-sulfato del D3 en el compuesto de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1.

ii) Particularmente, el Despacho señala que D1 es el estado de la técnica más cercano a la composición de la Reivindicación 7 porque divulga una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto que incluye el Bemnifosbuvir para tratar el VHC en un huésped en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

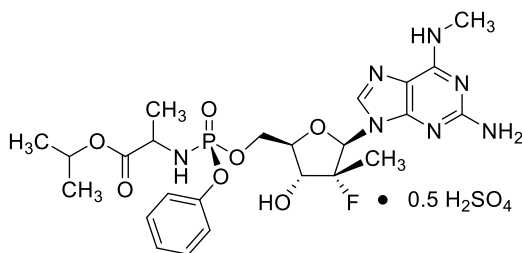
Sin embargo, el incluir la sal en forma de hemisulfato, ya está divulgado en D3 que se refiere a una composición farmacéutica que comprende la sal de hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentil]citosina en mezcla con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable (Reivindicación 17).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir la forma de sal de hemisulfato de D3 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia.

⁴ Brittain, H. G. (2009). Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Informa Healthcare, 2da Edición. (Pág. 80,122)

⁵ Ibidem (Pág. 560-562)

b- i) En respuesta a este punto, en primer lugar, me permito reiterar que la materia reclamada en la Reivindicación 1 corresponde a una forma de sal de hemisulfato el cual se ha modificado específicamente para limitarse a la estereoquímica de fósforo S_P específica del Compuesto 2.



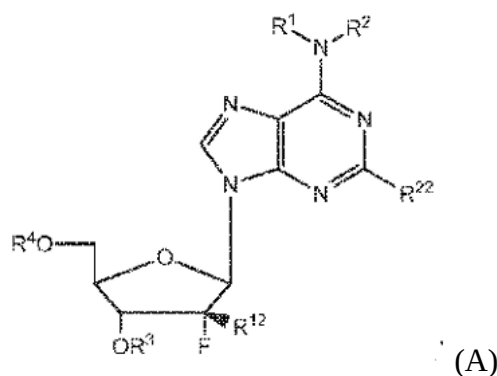
Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto completamente definido por sus características técnicas esenciales y que además muestra ventajas sobre el compuesto en su forma de base libre en términos de **solubilidad, estabilidad química, biodisponibilidad mejorada y selectividad hepática diana**.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁶. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*”

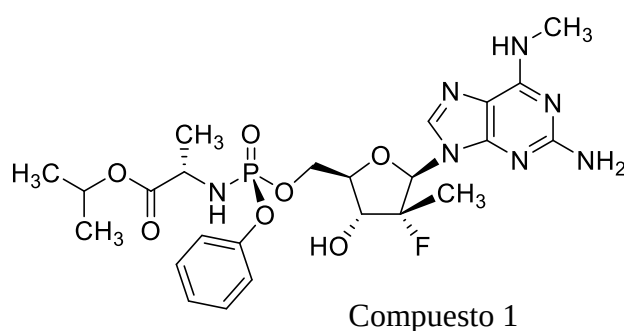
A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 describe un compuesto de la estructura (A), o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición del mismo para el tratamiento de un huésped infectado o expuesto al virus de la Hepatitis C.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134



Entre los compuestos descritos en D1 se encuentra el Compuesto 1, el cual corresponde al compuesto en forma de base libre de la presente solicitud.



B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

La presente solicitud difiere de lo enseñado en D1, en que D1 **no** enseña sal de hemisulfato del compuesto aquí reclamado. Además, es de destacar que D1 no divulga, enseña o siquiera sugiere sales de hemi-sulfato, teniendo en cuenta que a pesar de que en la página 23 de D1 se establece que los compuestos pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en la página 93 detalla las sales farmacéuticamente aceptables, pero esta lista **no describe una sal de hemi-sulfato**.

De acuerdo con lo anterior, D1 no contiene ninguna divulgación o enseñanza que motive a la persona medianamente versada a obtener sales de hemi-sulfato del compuesto de las Reivindicaciones 1 a 6. De hecho, pareciera que lo único relevante de D1 para la presente invención es la mención del compuesto activo identificado en su forma base. Sin embargo, D1 no ejemplifica sales de hemi-sulfato y mucho menos contiene enseñanzas de cómo preparar las mismas para garantizar una mejor solubilidad, estabilidad química, biodisponibilidad mejorada y selectividad hepática diana porque D1 no resuelve el mismo problema técnico de la invención. Es decir, sales de hemi-sulfato del compuesto de las Reivindicaciones 1 a 3, **NO** es una alternativa a la de D1, como parece entender el Despacho.

Es decir, en el mejor de los casos, D1 corresponde únicamente como un punto de partida, pero de ninguna manera siquiera menciona la sal específica reclamada en la presente invención y mucho menos los efectos mejorados de esta forma del compuesto.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Despacho, las diferencias estructurales entre el compuesto de la presente invención y los divulgados en D1 no proporcionan efecto técnico alguno, pues únicamente corresponde a la forma de sal hemisulfato del compuesto 2. Sin embargo, me permito señalar los resultados que fueron sorprendentes al comparar los efectos de la sal de hemi-sulfato frente a la base libre del compuesto como se encuentra divulgado en D1, los cuales al parecer fueron omitidos por el Despacho.

Como se muestra en el Ejemplo 19, Tabla 29 del Capítulo Descriptivo, la sal de hemisulfato del compuesto de la presente solicitud sorprendentemente **se concentra en el hígado y no en el corazón**, esto resulta relevante dado que el hígado es el órgano diana del VHC, por lo que es ventajoso que el compuesto reclamado se concentre en este. Además, no solo se concentra preferentemente en el órgano diana del VHC, sino que también **minimiza la exposición al corazón**, un sitio conocido de toxicidad para los compuestos relacionados, pues otros fosforamidatos de nucleótidos de purina tienen antecedentes de cardiotoxicidad.

- Farmacocinética y eficacia: Los trifosfatos de nucleótidos se producen intracelularmente y no pueden salir de la célula, lo que hace necesario un biomarcador sustituto para el análisis de plasma, por esto las concentraciones plasmáticas del metabolito 1-7 se utilizaron como sustituto del metabolito 1-6 biológicamente activo (página 6 del Capítulo Descriptivo). Como se muestra en el Ejemplo 17 del Capítulo Descriptivo, los perros tratados con la sal de hemi-sulfato tuvieron un AUC (0-4h) dos veces mayor que la base libre del compuesto, lo que indica la clara superioridad y singularidad de la sal de hemisulfato. Estudios adicionales descritos en el Ejemplo 24 demostraron que en humanos los niveles plasmáticos en estado estacionario de Metabolito 1-7 son casi el doble de EC₉₅ frente a todos los aislados clínicos probados, lo que establece un rendimiento superior. A partir de lo anterior, es notable la eficacia frente a los aislados clínicos de VHC difíciles de tratar (GT3a). La sal de hemi-sulfato muestra una mejora sorprendente tanto en las mediciones farmacocinéticas como en la eficacia final en humanos en relación con la base libre del compuesto. Dado que D1 ni siquiera contempla la posibilidad de una sal hemi-sulfato, mucho menos se podrían predecir estos efectos a partir de las enseñanzas de D1.

• Toxicidad: En un estudio en perros (página 7 del Capítulo Descriptivo), se encontró que la base libre del compuesto presentaba una relación de partición hígado:corazón de **3:1**. Contrariamente, se encontró que el hemisulfato exhibía una relación de reparto hígado:corazón de 20:1 (véase la figura 16B, a continuación). Esta diferencia en la acumulación de hígado a corazón es muy importante por dos razones: (1) el VHC es una enfermedad hepática y, por lo tanto, el objetivo es que el fármaco se concentre en el hígado; y (2) cuanto más se concentra el fármaco en el corazón (un órgano fuera del objetivo), más probable es que produzca cardiotoxicidad.

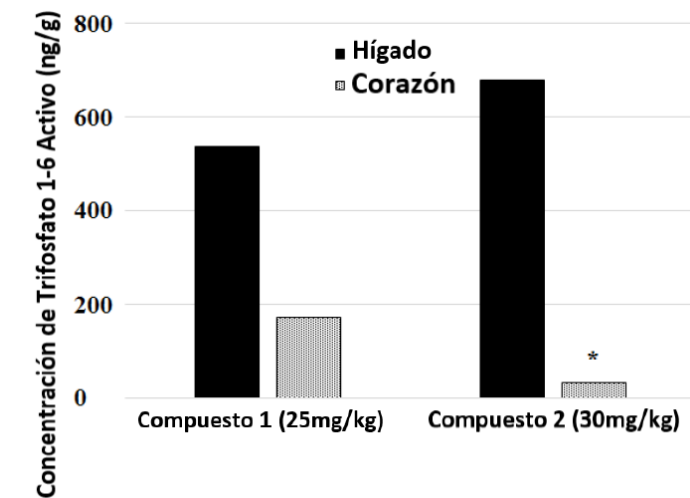


FIG. 16 B

Este efecto ventajoso no solo se observa en perros, sino también en otras dos especies (rata y mono). La selectividad ventajosa para el hígado sobre el corazón tampoco es específica para una determinada dosis. Como se ve en la figura a continuación, la concentración de metabolitos activos en el hígado excede ampliamente la concentración de metabolitos activos en el corazón en todas las dosis administradas (ver la FIG. 16A, a continuación).

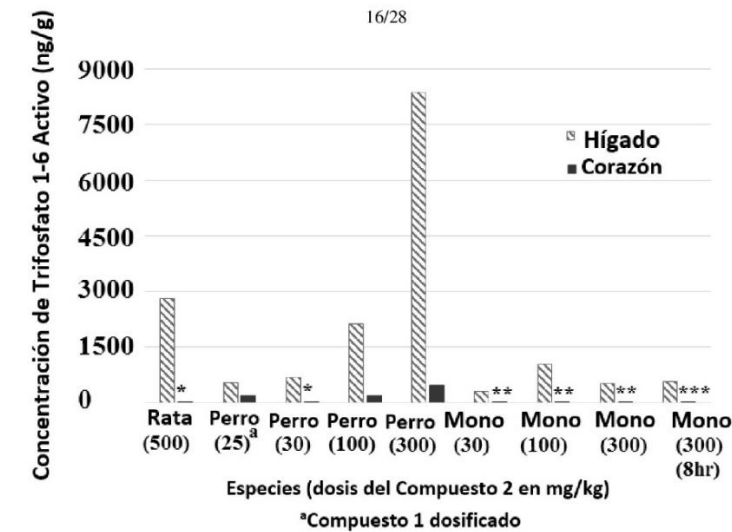
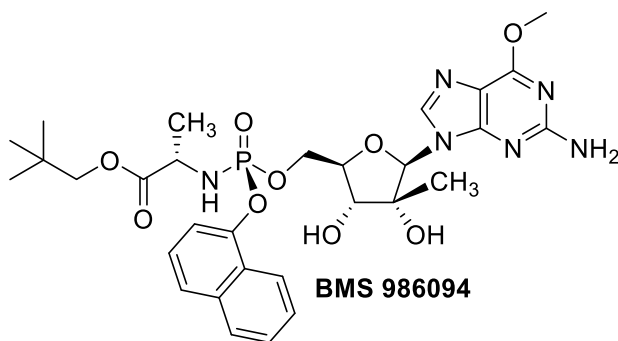


FIG. 16A

La cardiotoxicidad de los fosforamidatos de nucleótidos de purina es una preocupación importante. En un momento dado, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA- por sus siglas en inglés de *Food and Drug Administration*) suspendió clínicamente los fosforamidatos de nucleótidos de purina debido a la cardiotoxicidad ("Idenix hep C drug hit by cardiovascular worries"⁷, Evaluate Vantage, 16 de agosto de 2012). La suspensión clínica se produjo como resultado de la muerte de un paciente en un ensayo clínico del fosforamidato de nucleótido de purina BMS-986094 que Bristol-Meyers Squibb había autorizado a Idenix Pharmaceuticals. La empresa detuvo el desarrollo del nucleótido de purina debido a problemas de toxicidad ("Bristol-Meyers Squibb Discontinues Development of BMS-986094, and Investigational NS5B Nucleotide for the Treatment of Hepatitis C"⁸, comunicado de prensa del 23/8/2012).



Dada la cardiotoxicidad letal del compuesto de Bristol-Myers Squibb antes señalado, es una ventaja sorprendente el hecho de que la **sal de hemisulfato del compuesto aquí reclamada** se concentre preferentemente en el hígado, en comparación con la **base libre (D1)**.

Así, los efectos farmacocinéticos ventajosos del hemisulfato de fosforamidato de nucleótido **Sp** del **Compuesto 2** no se limitan a la sorprendente acumulación en el hígado. Debido a que el compuesto no solo es extremadamente potente contra el VHC sino que también genera una alta concentración en plasma, **el Compuesto 2** puede superar fácilmente la CE_{95} contra todos los genotipos del VHC (tabla que se muestra a continuación, FIG. 24). Por el contrario, el sofosbuvir, compuesto estándar para el cuidado del VHC (estructura que se muestra a continuación), solo es lo suficientemente potente y biodisponible para alcanzar la concentración EC_{95} para menos del 30 % de los genotipos del VHC. Solo dos genotipos (GT 2a y GT 2b) tienen valores de CE_{95} inferiores a la concentración plasmática que proporciona una dosis de 400 mg de sofosbuvir.

⁷ <https://www.evaluate.com/vantage/articles/news/idenix-hep-c-drug-hit-cardiovascular-worries>

⁸ [https://news.bms.com/news/details/2012/Bristol-Myers-Squibb-Discontinues-Development-of-BMS-986094-an-Investigational-NS5B-Nucleotide-for-the-Treatment-of-Hepatitis-C/default.aspx#:~:text=Bristol%2DMyers%20Squibb%20Company%20\(NYSE,the%20treatment%20of%20hepatitis%20C](https://news.bms.com/news/details/2012/Bristol-Myers-Squibb-Discontinues-Development-of-BMS-986094-an-Investigational-NS5B-Nucleotide-for-the-Treatment-of-Hepatitis-C/default.aspx#:~:text=Bristol%2DMyers%20Squibb%20Company%20(NYSE,the%20treatment%20of%20hepatitis%20C)

Las líneas horizontales en la siguiente figura muestran la concentración en estado estacionario de sofosbuvir (a una dosis de 400 mg) y el metabolito activo del **Compuesto 2** (Metabolito 1-7) a dos dosis diferentes (600 mg; 400 mg). El gráfico de barras superpuesto a las concentraciones plasmáticas corresponde a los valores de CE_{95} *in vitro* frente a cada genotipo de VHC.

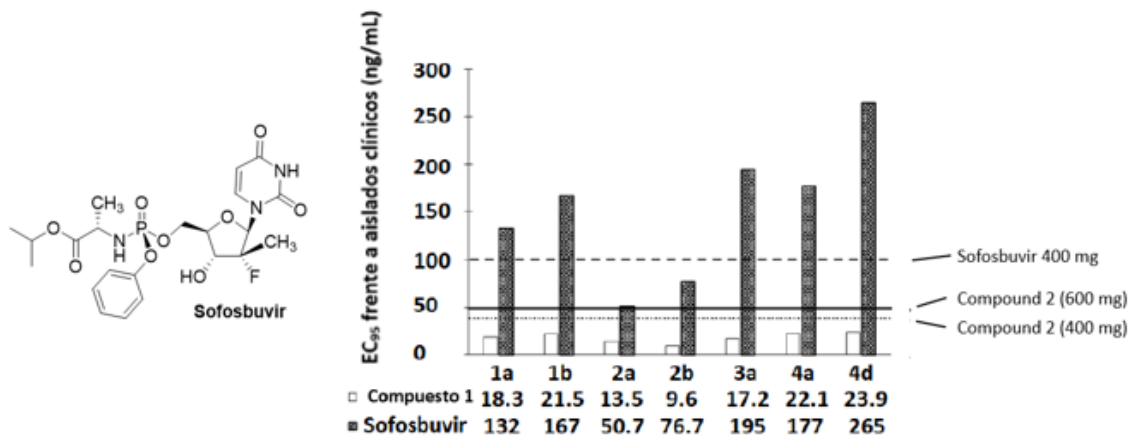


FIG 24

En resumen, el compuesto en forma de **sal de hemisulfato de fosforamidato de nucleótido Sp** proporciona ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas sobre la base libre, ventajas que no podrían haberse predicho únicamente con la información proporcionada por D1, teniendo en cuenta que el mismo no divulga, enseña o sugiera sugiere específicamente sales de hemisulfato y mucho menos una **sal de hemisulfato de fosforamidato de nucleótido Sp como la aquí reclamada**.

Por lo tanto, el compuesto definido en las Reivindicaciones 1 a 6 de la presente invención muestra un claro efecto técnico inesperado derivado de las diferencias anteriormente nombradas, pues se caracteriza por presentar características ventajosas, particularmente se descubrió que el **Compuesto 2 de hemisulfato** se concentra **cinco veces más** en el hígado que en el corazón en comparación con la base libre (3:1 para la base libre en comparación con 20:1 para la sal de hemisulfato). Es decir, la sal hemisulfato del Compuesto 2 resulta en una mejor **solubilidad, estabilidad química, biodisponibilidad mejorada y selectividad hepática diana** y que corresponden a resultados sorprendentes e inesperados a partir de D1.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser; “¿*Cómo modificar el compuesto de D1 para obtener un compuesto con propiedades tales como solubilidad, estabilidad química, biodisponibilidad mejorada y selectividad hepática diana, mejoradas?*”

Estas mejoras fueron aceptadas por el Examinador de la Oficina Europea de Patentes (comunicación de fecha 8 de diciembre de 2020): “A partir de [D1], el problema a resolver puede considerarse como el suministro de un fármaco anti-VHC mejorado con respecto a los de [D1]. En vista de las pruebas de las tablas 6, 19-35 y la Figura 24, es razonable considerar que el problema técnico anterior ha sido resuelto por el Compuesto 2 reclamado (mi traducción, énfasis añadido)”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

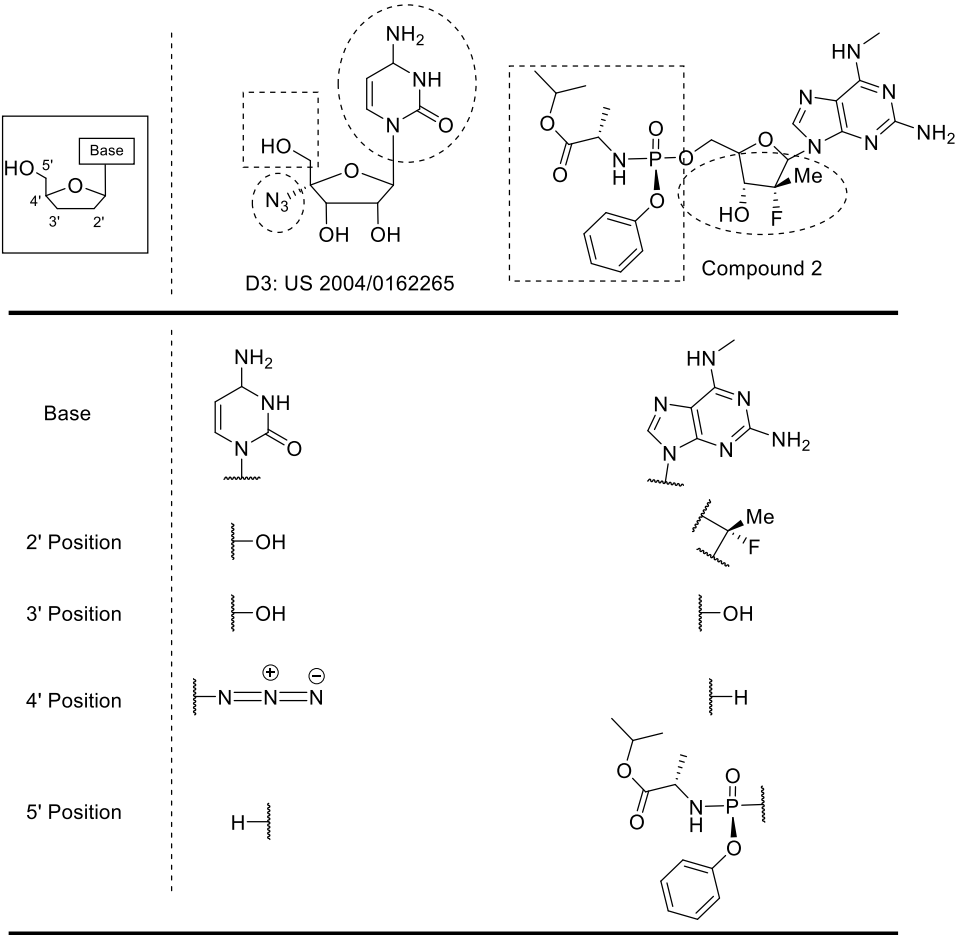
De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente al compuesto reclamado en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener una **sal de hemisulfato del compuesto 2** con las ventajas técnicas listadas anteriormente, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

Ahora bien, con respecto a D3, este no enseña que las sales de hemisulfato de 1-4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-ciclopentilcitosina (4'-azidocitidina, estructura

que se muestra a continuación) tienen una biodistribución ventajosa en el hígado. D3 simplemente enseña que la sal de hemisulfato de un **nucleósido** de pirimidina tiene estabilidad y propiedades de fabricación mejoradas. En ninguna parte D3 describe nucleótidos de purina ni proporciona alguna indicación de que se logre una actividad terapéutica mejorada mediante el uso de una sal de hemisulfato.

A partir de lo anterior, no es claro por qué el Despacho emplea a D3 para completar las enseñanzas de D1, cuando los compuestos de D3 son drásticamente diferentes de los compuestos de la presente invención, como se detalla a continuación. Los compuestos de D3 tienen bases pirimidínicas, sustitución 4' y son nucleósidos. En otras palabras, la persona medianamente versada en la materia, de la lectura de D3 no esperaría que la enseñanza de este documento se aplicara al **Compuesto 1**.



En la sección inferior de la tabla anterior, se compara individualmente los sustituyentes en cada posición en el anillo (clave en la parte superior izquierda de la figura a continuación). En cada posición exceptuando la posición 3', los sustituyente son radicalmente diferentes, particularmente:

- el compuesto de D3 es un nucleósido, no un fosforamidato de nucleótido (lo que significa que el compuesto de D3 tiene un grupo hidroxilo en la posición 5' y no un fosforamidato). El fosforamidato del **Compuesto 2** es extremadamente diferente al grupo comparable de “-H” en un nucleósido;

- la sustitución en las posiciones 2' y 4' de los azúcares es diferente. La 4'-azidocitidina contiene una azida en la posición 4', un grupo distinto que no está presente en **el Compuesto 2** (marcado con un círculo). Un grupo azida contiene una carga tanto positiva como negativa, mientras que el hidrógeno no tiene ninguna carga. Esto cambia significativamente la actividad biológica de la molécula;
- El 2' es hidroxilo en D3, mientras que en el Compuesto 2, la posición 2' se eligió cuidadosamente para que fuera 2-metil-2'-fluoro. La porción de azúcar de la molécula, y en particular la posición 2', es importante para la actividad antiviral. Pequeños cambios en la posición 2' pueden tener grandes efectos sobre la actividad antiviral de un compuesto. Además, el compuesto de nucleósido de D3, 4'-azidocitidina contiene una base de pirimidina, mientras que la sal de hemisulfato de la presente invención tiene una base de purina de 2-amino-6-metilamino.

Es decir, D3 no solo describe compuestos que son extremadamente diferentes del hemisulfato de fosforamido de nucleótido S_P del **compuesto 2**, sino que D3 no describe un beneficio terapéutico de ninguna sal de hemisulfato, D3 no enseña la relación ventajosa de partición hígado:corazón del **Compuesto 2**. D3 únicamente describe las ventajas de fabricación de la sal de hemisulfato de un compuesto nucleósido específico. Por tanto, la persona medianamente versada en la técnica no encontraría una motivación puntual y específica en un compuesto tan diferente, como el de D3, para completar las enseñanzas de D1.

iii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁹. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo¹⁰.

En el presente caso, la sal de hemisulfato del compuesto 2 de la presente solicitud no podría ser predicho con base en los documentos citados ya que las características estructurales y funcionales del mismo no son motivadas mediante las enseñanzas del arte previo citado, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

⁹ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹⁰ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2006. Sección 10.8.1.

iv) Adicionalmente, respetuosamente me permito agregar que no se puede desvirtuar el nivel inventivo de una invención por la posibilidad de desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. De hecho, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para esto, me permito citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...(La SIC) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención” (énfasis fuera del texto). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo del compuesto aquí reclamado es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “análisis hindsight” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Es decir, el Despacho simplemente combina las características previamente mencionadas de D1, y D3 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar las enseñanzas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de los compuestos reclamados en la presente invención a partir de

porciones aleatorias del arte previo. En el presente caso, la mera y no relacionada mención de una sal de hemisulfato de D3, no guían inmediatamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener los compuestos reivindicados con los efectos específicos logrados. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, pero no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inequívoca e inmediata los compuestos aquí reclamados.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados al compuesto reclamado en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D3. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

v) Adicionalmente, y en relación con la supuesta falta de nivel inventivo de la composición de la nueva Reivindicación 4 me permito señalar que el mismo también debe ser reconocido dada la relación de dependencia de la misma, lo que hace novedosa e inventiva dicha composición es la inclusión del compuesto reclamado, no la idea de ponerlo en una composición. Y dado que el compuesto, como se demostró anteriormente posee nivel inventivo, cualquiera de sus modalidades incluyendo una composición que lo incluya, también posee nivel inventivo.

4. En este punto, me permito informar que la Oficina de Patentes de Estados Unidos (Patentes Nos. 10,519,186; 10,906,928; y 10,894,804) y Corea del Sur (Patente No. 10-2335193) han otorgado el privilegio de patente para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan de manera alguna al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la concesión de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

5. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago por concepto de modificaciones.