

Bogotá D.C. 11 de agosto de 2017.

Señor

PABLO FELIPE ROBLEDO

Superintendente de Industria y Comercio

La Ciudad. –

REFERENCIA: Expediente en Colombia: **15 203177**;
(Solicitud Internacional PCT/US2014/013953, WO2014120981)
SOLICITANTE DE PATENTE: GILEAD PHARMASSET LLC
ACTUACIÓN: Recurso de reposición contra Resolución de concesión de patente No. 37565 de junio de 2017

OSCAR ANDRÉS LIZARAZO CORTÉS, identificado con C.C. No. 80.039.699 de Bogotá, Abogado, portador de la T.P. 144.218 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando y actuando en nombre y representación propia, en mi condición de Abogado y Ciudadano, mediante el presente escrito presento recurso de reposición contra la resolución 37565 de junio de 2017, expediente 15203177 por medio de la cual se concedió la patente: ***“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SOFOSBUVIR EN FORMA CRISTALINA Y LEDIPASVIR AMORFO”***. Presento este recurso al solicitante de la patente en cuestión y a la SIC. A continuación, la fundamentación técnica y jurídica de este recurso:

1. PRETENSIONES. PETICIONES DEL RECURSO DE REPOSICIÓN.

Que se revoque en su totalidad la Resolución N° 37565 de junio de 2017, correspondiente al expediente 15-203177 y en su lugar se niegue la patente debido a que las reivindicaciones 1 a 3 carecen de novedad y altura inventiva frente a documentos existentes en el estado de la técnica.

2. OPORTUNIDAD E INTERÉS LEGÍTIMO

La fecha de creación de la resolución de concesión de la patente es el 29 de junio de 2017 y fue ese día y no el 27 ni el 28 de junio cuando se expidió la resolución. Este recurso se presenta oportunamente.

En el presente recurso de reposición actúo en nombre propio y como ciudadano colombiano. Me asiste un legítimo interés debido que los medicamentos para Hepatitis C, en particular lo que son objeto de la resolución aquí impugnada, Sofosbuvir y Ledipasvir, están incluidos en la lista de

medicamentos esenciales¹ de la OMS. La lista de medicamentos esenciales puede consultarse en: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

“WHO Model List of Essential Medicines 20th List” (Marzo 2017) página 22

El Tribunal Andino se ha referido a situaciones donde terceros tienen interés legítimo, incluyendo *“invenciones relativas a productos farmacéuticos que figuren en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud”*

Más recientemente, el Tribunal Comunitario determinó:

“(…) Se entiende que tienen legítimo interés para presentar observaciones: el titular de una patente ya registrada, el titular de una solicitud de patente que goce de prioridad, cualquier persona natural o jurídica que considere que una patente es contraria al orden público, a la moral o a las buenas costumbres o que sean evidentemente contrarias a la salud o a la vida de las personas o de los animales, a la preservación de los vegetales o a la preservación del medio ambiente. Igualmente se podrá presentar observaciones cuando se intente patentar especies y razas animales y procedimientos esencialmente biológicos para su obtención, invenciones sobre las materias que componen el cuerpo humano y sobre la identidad genética del mismo y las invenciones relativas a productos farmacéuticos que figuren en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud”. (Interpretación Prejudicial del 25 de agosto de 2005 dentro del proceso 69-IP-2005).

En caso de que la SIC considere apartarse de esos lineamientos del Tribunal andino, estaría desconociendo la jurisprudencia del Tribunal. Solicito en dicho caso que la SIC solicite una interpretación al Tribunal Andino. (Sobre la legitimación por activa de las oficinas de propiedad industrial como consultantes² pueden consultarse: 105-IP-2014, 121-IP-2014, 242-IP-2015 etc).

¹ Estos se definen como “los medicamentos que cubren las necesidades de atención de salud prioritarias de la población. Su selección se hace atendiendo a la prevalencia de las enfermedades y a su seguridad, eficacia y costoeficacia comparativa. Se pretende que, en el contexto de los sistemas de salud existentes, los medicamentos esenciales estén disponibles en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con una calidad garantizada, y a un precio asequible para las personas y para la comunidad”. OMS. http://www.who.int/topics/essential_medicines/es/

² “De esta manera, el Tribunal Andino, a través de las Interpretaciones Prejudiciales emitidas en los procesos 105-IP-2014, 121-IP-2014 y 242-IP-2015, que fue objeto de análisis, reconoció la legitimidad activa para solicitar Interpretación Prejudicial al Servicio Nacional de Propiedad Intelectual (SENAPI) de Bolivia; a la Dirección de Signos Distintivos y de la Comisión de Signos Distintivos del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI) del Perú; y, a la Dirección de Signos Distintivos de la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia, respectivamente”.

GARCÍA BRITO, Gustavo, “Análisis de la Interpretación Prejudicial emitida por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina dentro del Proceso 242-IP-2015”, Revista de Derecho, No. 22, UASB-Ecuador / CEN - Quito,

Es verdad que dichos medicamentos bajo la Decisión 486 de 2000, ya no están excluidos de patentabilidad, como si lo estaban en la Decisión 344 de 1993. Pero indudablemente dichas medicinas son de gran relevancia lo que justifica y amplía la legitimación de terceros ya sea para hacer oposiciones y/o para interponer recursos de reposición contra resoluciones de concesión de patentes. Los argumentos del recurso se refieren al incumplimiento de requisitos como novedad y/o altura inventiva (arts. 14, 16, 18 etc Dec. 486/2000) como se demuestra a continuación.

3. ARGUMENTOS TÉCNICOS CONTRA LA PATENTABILIDAD DE LAS REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

Las afectaciones a la patente concedida contra la cual se dirige este recurso de reposición se indican en la siguiente tabla:

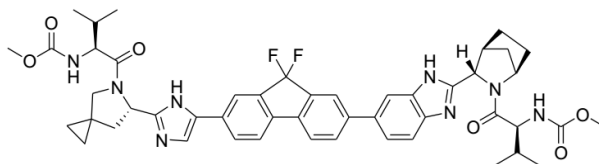
Ref	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013059630	1-3	Novedad
D2	WO2010/132601	1-3	Nivel inventivo
D3	US 2011/251152	1-3	Nivel inventivo
D4	WO2011/123645	1-3	Nivel inventivo

La reivindicación 1 de la solicitud aquí referenciada y concedida mediante la Resolución N°37565, a la cual hago referencia en este apartado reclama:

1. Una composición farmacéutica que comprende:

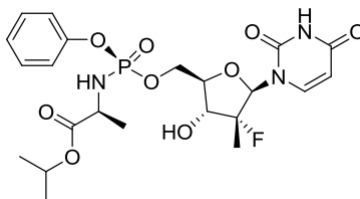
a) de 10% a 25% p/p de una dispersión sólida que comprende *ledipasvir* dispersado dentro de una matriz polimérica formada por copovidona, en donde la relación en peso de *ledipasvir* a copovidona en la dispersión sólida es 1:1 y en donde el *ledipasvir* tiene la fórmula:

2014 <http://repositorio.uasb.edu.ec/bitstream/10644/5270/1/09-Jurisprudencia.pdf> En sentido similar: Alter, K. J., & Helfer, L. R. (2017). Transplanting International Courts: The Law and Politics of the Andean Tribunal of Justice. Oxford University Press.



y es amorfo;

b) de 35% a 45% p/p de **sofosbuvir** que tiene la fórmula:



en donde el **sofosbuvir** es cristalino, y el sofosbuvir cristalino tiene reflexiones 2θ de XRPD ($^{\circ} \pm 0.2\theta$)

a: 6,1 y 12,7,

c) de 5,0% a 25% p/p de monohidrato de lactosa;

b) de 5,0% a 25% p/p de celulosa microcristalina;

e) de 1,0% a 10% p/p de croscarmelosa sódica;

f) de 0,5% a 3% p/p de dióxido de silicio coloidal; y

g) de 0,1% a 3% p/p de estearato de magnesio.

3.1. Falta de novedad de las reivindicaciones 1 a 3

El documento de patente (D1) WO2013059630 “Métodos para tratar el VHC que comprende al menos dos agentes antivirales de actuación directa, ribavirina, pero no interferón” de AbbVie, designa a Colombia como país para ingreso a fase nacional. Este documento tiene fechas de prioridad de 21 de octubre de 2011 a 10 de octubre de 2012.

Teniendo en cuenta que el artículo 16 de la Decisión 486 establece que:

“Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40”

Y en el mismo sentido señala el reglamento PCT, la inclusión de un documento con fecha de prioridad anterior a la fecha de prioridad del documento cuya patentabilidad es estudiada.

El documento **(D1)** WO2013059630 divulga lo siguiente sobre combinaciones de antivirales en las reivindicaciones:

*“18. El método de la reivindicación 1, en el que dichos al menos dos DAA comprenden **PSI-7977** y **GS-5885**”*

Obsérvese que los Agentes Antivirales de acción Directa (DAA por sus siglas en inglés), corresponden justamente al Sofosbuvir, cuyo número de identificación es PSI-7977 y el Ledipasvir, cuya denominación es GS-5885. En este documento se emplean en el método de tratamiento, donde se aplica al sujeto en tratamiento los dos compuestos referidos, preparando para ello una composición como la referida en la patente que fue concedida por su Despacho.

En otros apartes, el mismo documento se menciona sobre la combinación de estos dos principios activos, por ejemplo:

*“En otro aspecto más, la presente tecnología presenta **una combinación de PSI-7977 y GS-5885** para su uso en el tratamiento de la infección por VHC. El tratamiento comprende administrar la combinación DAA a un sujeto infectado con HCV. La duración del régimen de tratamiento no es mayor de dieciséis semanas (por ejemplo, siendo la duración de 16 semanas; o la duración de 14, 12 o 10 semanas). (...)”* (párrafo 34, pág 19 doc WO2013059630). En el mismo sentido se refieren los párrafos 27, 28 y 50.

Así las cosas, el documento **(D1)** WO2013059630 anticipa la combinación reclamada en la presente solicitud, afectando su novedad.

3.2. Falta de nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3

Frente a la reivindicación 1 reclamada, se encuentran los siguientes documentos que afectan el nivel inventivo de la misma:

El **documento (D2) WO2010/132601**, que corresponde a la patente colombiana 11-164618 concedida a Gilead Science y que tiene fecha de publicación de 18 de noviembre de 2010, divulga **el compuesto antiviral Ledipasvir**, y entre otras cosas reclama en las reivindicaciones:

“162. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-160 o una sal farmacéuticamente aceptable, o profármaco del mismo; y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

*164. Composición farmacéutica de la reivindicación 162, que comprende **además al menos un agente terapéutico adicional.***

*165. La composición farmacéutica de la reivindicación 164, en la que dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de proteasa NS3, **inhibidores de polimerasa NS5b**, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos de HCV y otros fármacos para tratar el VHC.”*

Obsérvese, que entre los compuestos reclamados en dicho documento se encuentra el compuesto Ledipasvir reclamado con la fórmula **a)** de la reivindicación 1 de la patente concedida. Además, la composición farmacéutica comprende el Ledipasvir combinado con un agente terapéutico adicional **tal como el inhibidor de polimerasa NS5b, que corresponde precisamente al Sofosbuvir**. De acuerdo con esta divulgación, el Sofosbuvir está en una forma no determinada, puesto que tal compuesto no es definido como amorfo o como cristal (ver también pág 24, primer párrafo de WO2010/132601). De todas maneras, como se explica más adelante la forma cristalina específica del Sofosbuvir era conocida al momento de la realización de la invención aquí concedida.

Así las cosas, la divulgación de la combinación de los dos compuestos revelada en el documento WO2010/132601 (PCT/US2010/034600), anticipa la combinación de los principios activos mencionados en los literales a) y b) de la reivindicación 1. Adicionalmente, este documento define los vehículos y excipientes que pueden ser empleados de la siguiente forma:

“Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden ser de cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido. Cuando se utilizan para uso oral, por ejemplo, pueden prepararse comprimidos, tabletas, suspensiones acuosas o oleosas, polvos o gránulos dispersarles, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar un sabor a la preparación. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un

excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, monohidrato de lactosa, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; Agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; Agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse por técnicas conocidas, incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera”. (pág 24 doc WO2010/132601, subrayado propio)

Como se observa las composiciones farmacéuticas de este documento anticipaban no solo la combinación de los dos principios activos, sino que además consideraban la preparación de la composición con los excipientes y vehículos considerados en la reivindicación 1 que fue concedida:

- povidona, que es un análogo de la copovidona³;
- lactosa monohidrato;
- croscarmelosa sódica;
- celulosa microcristalina;
- estearato de magnesio;

Además, el documento anticipaba la inclusión del principio activo ledipasvir en una matriz de liberación controlada:

“Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos se pueden recubrir opcionalmente o marcar y opcionalmente se formulan de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de la misma.” (pág 22, doc WO2010/132601)

La diferencia con la reivindicación 1 se refiere a la inclusión de dióxido de silicio coloidal en la composición farmacéutica, y las proporciones definidas para cada uno de los excipientes mencionados en los literales c) hasta g). Sin embargo, el dióxido de silicio coloidal es una molécula

³ La copovidona, un análogo de la povidona, se utiliza como un aglutinante de tabletas, un formador de película y como parte del material de matriz utilizado en formulaciones de liberación controlada. <https://www.drugs.com/inactive/copovidone-27.html>

de calidad farmacéutica ampliamente conocida por la persona versada en la materia⁴, por lo que su inclusión para realizar el recubrimiento en tabletas y hacerlas más suaves no configura un evento inesperado.

Así mismo, la proporción de ingredientes activos y vehículos que se reclaman en la reivindicación 1, está dentro de los rangos mencionados en el documento WO2010/132601, donde indican:

“La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación prolongada destinada a la administración oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte, el cual puede variar de aproximadamente de 5% a aproximadamente 95% de la composición (total en peso)” (pág. 26 doc WO2010/132601).

Obsérvese que el aparte anterior también sugiere la forma de dosificación reclamada en la reivindicación 3 erróneamente concedida.

Así mismo, se presentan otras dosificaciones y proporciones de ingredientes activos y excipientes para las formulaciones farmacéuticas que pueden ser preparadas para las diferentes vías de administración (ver pág. 21 a pág. 27 de WO2010/132601).

Por su parte, el **documento (D3) US 2011/251152⁵** con fecha de publicación octubre 13 de 2011, enseña el compuesto Sofosbuvir en forma cristalina, coincidiendo en su caracterización en los **puntos de difracción 2 θ de XRPD ($^{\circ} \pm 0.20$) a: 6,1 y 12,7**, por lo que se trataría del mismo polimorfo. Tal como se evidencia en el siguiente extracto:

*“[0108] “Un undécimo aspecto de la tercera realización está dirigido a S p-4 cristalino que tiene reflexiones XRPD 2 θ ($^{\circ}$) a aproximadamente: **6.1**, 8.2, 10.4, **12.7**, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, y 23.3”* (párrafo 108 del documento US 2011/251152).

⁴ Uso del dióxido de silicio coloidal en la industria farmacéutica.

<http://www.aerosil.com/product/aerosil/es/industries/pharmaceuticals/solid-drug-forms/pages/default.aspx>

⁵ PDF <http://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/US20110251152.pdf>

Otro documento del estado de la técnica **(D4) WO 2011/123645⁶ (PCT/US2011/030725)** publicado el 6 de octubre de 2011, y con número de expediente colombiano 12-195602, también menciona los mismos “puntos de intensidad representativos” del sofosbuvir, **puntos de difracción 2θ de XRPD ($^{\circ} \pm 0.2\theta$) a: 6,1 y 12,7**, por lo que se trata del mismo polimorfo.

“Reivindicaciones (...)

“2. Crystalino (S)-isopropil 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato teniendo: (...) (7) XRPD 20-reflexiones (0) a aproximadamente: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, y 23.3.; (...)”

3. Cristalino (S)-isopropil 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1 (2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato teniendo de la reivindicación 2 teniendo:

(1) XRPD 20-reflexiones ($^{\circ}$) aproximadamente a: 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3, y 22.2;

(2) XRPD 20- reflexiones ($^{\circ}$) aproximadamente a: 5.0, 7.3, 9.4, y 18.1; o 25

(7) XRPD 20- reflexiones ($^{\circ}$) aproximadamente a: 6.1, 8.2, 10.4, 12.7, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8, y 23.3.;

Habiéndose entonces anticipado: la combinación específica de las dos moléculas de principio activo, la formulación farmacéutica de las mismas e incluso la forma polimórfica del sofosbuvir empleada en las reivindicaciones reclamadas, entonces se evidencia que la combinación reclamada en la reivindicación 1 era evidente para la persona normalmente versada en la materia.

En este punto vale la pena recordarle al señor Examinador, que la combinación específica reclamada y que fue erróneamente concedida por su Despacho, no presenta un efecto terapéutico distinto al anteriormente evidenciado para la combinación de los dos principios activos. En ambos casos se obtiene la disminución del virus de hepatitis C presente en las células del sujeto infectado y en la disminución severa en su capacidad de reproducción. Así mismo, el efecto se logra en 12 semanas de tratamiento, tal como es ampliamente divulgado en el estado de la técnica⁷.

⁶PDF:https://patentscope.wipo.int/search/docservicepdf_pct/id00000015244479/PAMPH/WO2011123645.pdf

⁷ Ver entre otros Ficha técnica del medicamento Harvoni® ante la EMA.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf

Así las cosas, la combinación de compuestos reclamada en la reivindicación 1 carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos (D2) WO2010/132601 y (D3) US 2011/251152, o de otra parte los documentos (D2) WO2010/132601 y (D4) WO 2011/123645.

Las reivindicaciones 2 y 3 concedidas que son dependientes de ésta, tampoco aportan un porcentaje de componentes activos o forma de dosificación que evidencie un efecto sinérgico de la combinación reclamada, por lo que también carecen de nivel inventivo frente a estos documentos.

3.3. Ausencia de efecto técnico inesperado en la combinación reclamada

Frente a los argumentos esgrimidos por el solicitante respecto al supuesto efecto técnico inesperado obtenido de la combinación reclamada, y que según él se deben a la combinación específica de la forma amorfa de ledipasvir con una forma polimórfica de sofosbuvir, deseo manifestar lo siguiente:

- Desde el IPEA⁸ de 17 de agosto de 2016 realizado a la solicitud PCT aquí reclamada, se le indicó al solicitante que **no se evidenciaba efecto técnico inesperado**, lo argumentado por el solicitante en su última respuesta a la SIC no logra desvirtuar esto. El IPEA señala claramente:

2.6.1. (...) “En ausencia de un efecto técnico sorprendente provocado por la forma amorfa de ledipasvir en forma amorfa en combinación con sofosbuvir cristalino, el experto en la técnica proporcionaría la combinación reivindicada como una cuestión de diseño rutinario. Las dispersiones sólidas que comprenden un fármaco en forma polimórfica como tal y un polímero son el estado de la técnica, así como la formación de productos amorfos a partir del secado por pulverización (véase D2, resumen)” (página 5 de 12 IPEA PCT/US2014/013953).

(...)

“Se considera que la materia reivindicada es una cuestión de diseño experimental de rutina en ausencia de un efecto técnico sorprendente” (página 6 de 12 IPEA PCT/US2014/013953).

En el mismo sentido se encuentra la opinión de la Organización Mundial de la Salud, respecto a la patente en cuestión aquí concedida (WO2014120982), donde en su panorama de patentes sobre medicamentos de hepatitis C, se pronuncia en los siguientes términos:

⁸ PDF

https://patentscope.wipo.int/search/docservicepdf_pct/id00000034535608/IPRP2/WO2014120981.pdf

“Es una patente de formulación que reivindica formulaciones amorfas de dispersión sólida de ledipasvir con propiedades farmacocinéticas mejoradas. En el informe de la OMPI de búsqueda internacional, la autoridad consideró que no podía reconocerse ninguna actividad inventiva, ya que la dispersión sólida amorfa de ledipasvir no ha demostrado propiedades excepcionales justificadas.”

FUENTE: Patentlandscape Ledipasvir - WHO. Pág. 13.

http://www.who.int/phi/implementation/ip_trade/ledipasvir_report.pdf?ua=1

- Las **combinaciones mixtas de agentes cristalinos y agentes amorfos no son tan inusuales** como el solicitante quiere hacer creer citándose únicamente a sí mismo. En efecto textos avanzados de química señalan:

Sobre formas farmacéuticas sólidas y fácilmente disolventes, ya conocidas:

*“Como muchos productos amorfos se disuelven en el punto de uso, la disolución y la solubilidad de todos los componentes son importantes. Un desarrollo de formulación más imaginativo puede dar lugar tanto a la IP como a la eficacia clínica, como se ejemplifica por la tecnología Zydys de Scherer DDS y la gama Lyoc de Laboratoires Lafon, **que combinan fases cristalinas y amorfas** para producir formas farmacéuticas sólidas y rápidamente disolventes”*

FUENTE: Levine, H. (2002). Amorphous Food and Pharmaceutical Systems. Royal Society of Chemistry. Pág. 192. <https://books.google.com.co/books?isbn=0854048669>

En el mismo sentido, otro documento menciona:

“Históricamente, el término dispersión sólida se definió como una dispersión de fármaco en una matriz sólida donde la matriz era una molécula pequeña o polímero.

*El estado disperso ha incluido muchas formas tales como mezclas eutécticas, soluciones cristalinas / vidrio y **suspensiones amorfas / cristalinas**”.*

FUENTE: Huang, Y., & Dai, W.-G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. Acta Pharmaceutica Sinica B, 4(1), 18-25. Cita textual de la pág. 19 <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>

Sobre dispersiones sólidas amorfas y profármacos que son conocidos, inclusive en forma combinada, entre otros se conocen ampliamente los incluidos en la siguiente tabla:

Table 1
Select Orally Administered Amorphous Solid Dispersions and Prodrugs Approved in the Last Decade

Drug or Prodrug (Proprietary Name)	Company (Year of Approval)	Bioavailability Enhancement Technology
Ritonavir/lopinavir (Kaletra®)	Abbott (2005)	ASD
Lisdexamfetamine dimesylate (Vyvanse®)	New River (2007)	Prodrug
Etravirine (Intelence®)	Janssen (2008)	ASD
Fesoterodine fumarate (Toviaz®)	Pfizer (2008)	Prodrug
Prasugrel (Effient®)	Eli Lilly (2009)	Prodrug
Everolimus (Zortress®)	Novartis (2010)	ASD
Ritonavir (Norvir®)	Abbott (2010)	ASD
Itraconazole (Onmel®)	Stiefel (2010)	ASD
Dabigatran etexilate (Pradaxa®)	Boehringer Ingelheim (2010)	Prodrug
Vemurafenib (Zelboraf®)	Roche (2011)	ASD
Telaprevir (Incivek®)	Vertex (2011)	ASD
Gabapentin enacarbil (Horizant®)	Xenoport (2011)	Prodrug
Azilsartan medoxomil (Edarbi®)	Takeda (2011)	Prodrug
Ivacaftor (Kalydeco®)	Vertex (2012)	ASD
Posaconazole (Noxafil®)	Merck (2013)	ASD
Tacrolimus (Astagraf XL®)	Astellas (2013)	ASD
Dimethyl fumarate (Tecfidera®)	Biogen IDEC (2013)	Prodrug
Sofusbuvir (Sovaldi®)	Gilead (2013)	Prodrug
Tedizolid phosphate (Sivextro®)	Cubist (2014)	Prodrug
Suvorexant (Belsomra®)	Merck (2014)	ASD
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/ dasabuvir (Viekira Pak™)	Abbvie (2014)	ASD
Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)	Gilead (2014)	ASD/Prodrug
Isavuconazole sulfate (Cresemba®)	Astellas (2015)	Prodrug

FUENTE: Rumondor, A. C. F., Dhareshwar, S. S., & Kesisoglou, F. (2016). Amorphous Solid Dispersions or Prodrugs: Complementary Strategies to Increase Drug Absorption. Journal of Pharmaceutical Sciences, 105(9), Pág. 2499. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.11.004>

En línea con lo anterior, si bien la siguiente referencia hace mención a otro tipo de moléculas (como son las proteínas), lo cierto es que la combinación de moléculas amorfas con cristales se reporta como un resultado exitoso y estabilizador en la mezcla:

"4.4 Diseño de un producto de proteína liofilizada estable

En general, se pueden diseñar tres tipos de formulaciones de proteínas liofilizadas:

Cristalina, amorfa y mixta.

(...)

El tercer tipo es una formulación mixta, en la que coexisten componentes cristalinos y amorfos. En estas formulaciones, el componente amorfo estabiliza la proteína durante el procesamiento y almacenamiento, mientras que el componente cristalino proporciona la estructura de torta"

FUENTE: Hatti-Kaul, R., & Mattiasson, B. (2003). Isolation and Purification of Proteins. CRC Press. Pág. 577. <https://books.google.com.pe/books?isbn=0203911687>

- **Combinación de principios activos aquí reclamados ya conocida y empleada**

La combinación de los dos principios activos aquí reclamados ya había sido empleada con anterioridad, inclusive es ampliamente referenciado en el estado de la técnica que el Sofosbuvir en ocasiones es combinado con otro agente antirretroviral, incluido el Ledipasvir. Además, se emplea en tratamientos con una duración de entre 10 hasta 16 semanas y de manera preferente de 12 semanas. Lo mismo es señalado en la patente objeto de este recurso de reposición, lo que deja ver

claramente que la combinación reclamada no tiene un efecto técnico inesperado, no tiene efecto terapéutico y ni siquiera permite reducir el tiempo de tratamiento ya empleado.

4. CONSIDERACIONES JURIDICAS ADICIONALES.

A continuación, se hacen unas consideraciones jurídicas adicionales que deben entenderse de forma diferenciada y separada del análisis técnico de patentabilidad, especialmente del análisis de altura inventiva efectuado anteriormente, ese análisis de altura inventiva por si solo es suficiente para desvirtuar la patentabilidad.

4.1. La patente concedida solo alarga indebidamente el tiempo protección sin cumplir los requisitos de patentabilidad.

Las moléculas Sofosbuvir y Ledipasvir ya tienen varias patentes concedidas en Colombia. Por lo tanto, conceder patente a esta composición que carece de altura inventiva genera una situación de doble patentamiento (art. 21 Dec. 486/2000). El efecto práctico es alargar la protección unos años adicionales. Tal situación no solo va en contra de la normativa andina (Decisión Andina 486), sino que va en contra de la misión de la Superintendencia como Autoridad de Propiedad Industrial, pues es su deber velar porque solo se protejan las invenciones que cumplen los requisitos de patentabilidad. Como consecuencia de lo anterior, se mantiene una situación monopólica en el mercado y se retrasa la entrada de competidores al mercado, sin estimular la “innovación”, situación que está facilitando su Despacho de manera sistemática para un campo técnico tan sensible como es el farmacéutico. Como lo sugiere el que sea el país de Suramérica que más patentes ha concedido para AAD para Hepatitis C.⁹

Existen además de la patente objeto del presente recurso de reposición al menos otras 6 patentes concedidas¹⁰ en Colombia (ver anexo después de mi firma) relacionadas específicamente con Sofosbuvir y/o Ledipasvir. Inexplicablemente la SIC y el señor Examinador no cita ninguna de ellas en las búsquedas ni en el estado del arte. Algunas tienen fechas anteriores a la fecha de presentación

⁹ OMS, patentlandscapes Hepatitis 2016. UNITAID 2016. y datos propios

¹⁰ Números expedientes patentes concedidas en Colombia a Sofosbuvir y/o Ledipasvir: 5-123296, 9-120744, 14-078217, 13-122291, 11-109501, 13-235103, 11, 164618

que se usa para determinar el estado del arte. Es frecuente que la SIC no cite las patentes que concede en las búsquedas y en el estado de la técnica, pero dicha situación es cuestionable y hace que el estado de la técnica sea incompleto y, en consecuencia, el análisis de patentabilidad especialmente para determinar la novedad y altura inventiva resulte incompleto.

La protección de la primera de esas patentes es hasta el año 2024, luego con otras se extiende a 2028, 2030 y 2032. **El efecto práctico del acto administrativo objeto de este recurso de reposición es ampliar la protección** directa o indirectamente hasta **2034**. (ver anexo después de mi firma).

4.2. Argumentos contra la patentabilidad de combinaciones de medicamentos conocidos

La doctrina especializada en patente suele considerar que las combinaciones no cumplen el requisito de altura inventiva. Una reciente Guía de examen de patentes publicada por el Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) en 2016, se refiere a las combinaciones así:

“Las combinaciones de fármacos conocidos pueden considerarse un método de tratamiento y, por tanto, se consideran no patentables porque carecen de aplicación industrial o están excluidas de la protección en virtud de la legislación nacional. En algunos casos, las reivindicaciones de combinación no cumplen con el estándar de novedad, como cuando la combinación era previamente conocida y practicada por la profesión médica. Además, tal combinación no satisface el estándar del nivel inventivo, a menos que se pueda demostrar un efecto sinérgico, justificado por pruebas clínicas apropiadas. Sin embargo, los efectos sinérgicos que se pueden esperar razonablemente de la combinación de dos o más fármacos de clases terapéuticas conocidas no cumplen el estándar del nivel inventivo”

FUENTE: UNDP, United Nations Development Programme. Guidelines for the Examination of Patent Applications relating to Pharmaceuticals, 2016, página39, obtenido de: http://www.undp.org/content/dam/undp/library/HIV-AIDS/UNDP_patents_final_web_3.pdf?download

Por ejemplo, es frecuente que en tratamientos contra el VIH se combinen dos o más antirretrovirales y es razonable esperar que la combinación tenga efectos sinérgicos. De forma similar es frecuente que como en el presente caso los Antivirales de Acción Directa (AAD) se combinen para el tratamiento de la Hepatitis C¹¹.

¹¹ OMS, Organización Mundial de la Salud, Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection” <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (OMS).

En sentido similar, destacados tratadistas internacionales de propiedad industrial explican:

“Otra modalidad extensamente utilizada para extender artificialmente la protección por patente es la combinación de productos conocidos, sin que la mezcla tenga efecto sinérgico alguno. Por ejemplo, Glaxo Smith Kline pretendió patentar en varios países una combinación de AZT 300 mg + 3TC 150 mg. “Kaletra”, una combinación de dos anti-retrovirales (lopinavir/ritonavir) fue patentada en muchos países, en tanto la solicitud fue rechazada (p. ej. India) o revocada (p. ej. Brasil) en otros”¹².

El eventual o posible abuso del derecho a través de la “Perennización” de las patentes, extensión de la exclusividad, reverdecimiento o *evergreening*. El Panel o Grupo de Alto Nivel del Secretario General de Las Naciones Unidas Sobre El Acceso a Los Medicamentos define este concepto en los siguientes términos:

“Perennización: Término utilizado para describir las estrategias de comercialización y concesión de patentes que tienen por objeto ampliar el período de protección que ofrece la patente o el período de vigencia de la exclusividad comercial, las cuales se consideran injustificables y, por tanto, abusivas. En algunos casos, por ejemplo, esta práctica podría implicar la presentación de solicitudes de patentes múltiples, a menudo consecutivas, para variantes o indicaciones mínimas e insignificantes del mismo compuesto”¹³.

4.3. Afirmaciones del propio solicitante

El propio solicitante reconoce que el polimorfo y la supuesta invención en realidad a lo sumo sería un descubrimiento. En la respuesta al último requerimiento de mayo 31 de 2017, éste menciona:

“En conclusión, a pesar de la preocupación de que el Ledipasvir amorfo pueda cristalizarse en una formulación en conjunto con Sofosbuvir cristalino, esto no ocurrió incluso cuando

MinSalud, “Guía de práctica clínica para la tamización, diagnóstico y tratamiento de personas con infección por el virus de la hepatitis C” Revisión sistemática y adopción 2016

¹² Bergel, Salvador Darío y Correa, Carlos. Régimen Legal de la Patentes de Invención, s.l.: La Ley – Thomson Reuters, 2013.

¹³ Página 8, Panel de Alto Nivel del Secretario General de las Naciones Unidas sobre el Acceso a los Medicamentos. Report of the United Nations Secretary-General’s High-Level Panel on Access to Medicines: Promoting innovation and access to health technologies. Nueva York: s.n., 2016, p. 70. Obtenido de: <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/> Versión en español:

ambos fármacos fueron granulados o mezclados en conjunto. Tal descubrimiento, por lo tanto, es necesariamente inesperado y sorprendente". (ver página 6)

No sobra recordar que bajo las normas aplicables en Colombia no se considera invenciones los descubrimientos, de acuerdo con el Artículo 15, literal a) de la Decisión 486. Además, se explicó la ausencia de efecto sinérgico y de efecto técnico inesperado en la combinación reclamada

5. CONCLUSION

En consecuencia, con los argumentos presentados y los documentos aquí citados, es claro que la patente concedida carece de novedad y nivel inventivo. La *"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE CONTIENE SOFOSBUVIR EN FORMA CRISTALINA Y LEDIPASVIR AMORFO"* es obvia a la luz del estado del arte conocido previamente. Las afectaciones se resumen en la siguiente tabla:

Ref	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013059630	1-3	Novedad
D2	WO2010/132601	1-3	Nivel inventivo
D3	US 2011/251152	1-3	Nivel inventivo
D4	WO2011/123645	1-3	Nivel inventivo

Solicito a su Despacho proceder con la revocatoria de la Resolución N° 37565 de junio de 2017, y negar las reivindicaciones 1 a 3 de la patente referida.

NOTIFICACIONES: Recibiré notificaciones en el correo: oalizarazoc@unal.edu.co y oscarlizarazo@gmail.com Con el debido respeto suscribe:

OSCAR ANDRÉS LIZARAZO CORTÉS,

C.C. No. 80.039.699 de Bogotá, T.P. 144.218 del Consejo Superior de la Judicatura,
Actuando en nombre propio, como ciudadano y persona natural.

(Profesor Universidad Nacional de Colombia
Director Grupo de Investigación Plebio,
Integrante Centro de Pensamiento, Medicamentos, Información y Poder)

ANEXO. ALGUNAS PATENTES CONCEDIDAS A SOFOSBUVIR Y/O LEDIPASVIR EN COLOMBIA								
	FAMILIA OMS	PUBLICACIÓN INTERNACIONAL	SOLICITUD INTERNACIONAL	TÍTULO	PRIORIDAD	No. EXPEDIENTE solicitud en Colombia	ESTADO	VENCIMIENTO
1	1 (2015)	WO2005003147	PCT US2004/012472	Modified fluorinated nucleoside analogues	60/474,368 30.05.2003 US	5123296	Concedida	21/04/2024
2	2 (2015)	WO2008121634	PCT/US2008/058183	Nucleoside phosphoramidate prodrugs	60/909,315 30.03.2007 US 60/982,309 24.10.2007 US 12/053,015 21.03.2008 US	9120744	Concedida	26/03/2028
3	7 (2015)	WO2013040492	PCT/US2012/055621	Methods for treating HCV	61/535,885 16.09.2011 US 61/561,753 18.11.2011 US	1478217	Concedida parcialmente	14/09/2032
4	9 (2015)	WO2013075029	PCT US2012/065681	Condensed imidazolyimidazoles as antiviral compounds	61/560,654 16.11.2011 US	13122291	Concedida	16/11/2032
5	16 (2015)	WO2010093608	PCT/US2010/023586	Carbanucleoside analogs for antiviral treatment	61/151,248 10.02.2009 US	11109501 13235103	Concedida	9/02/2030
6	22 (2016)	WO2014120981	PCT/US2014/013953	Combination formulation of two antiviral compounds	61/759,320 31.01.2013 US 61/772,292 04.03.2013 US 61/828,899 30.05.2013 US 61/870,729 27.08.2013 US 61/897,793 30.10.2013 US 61/907,332 21.11.2013 US	15203177 OBJETO DEL PRESENTE RECURSO	Concedida	30/01/2034*
	25 (2016)	WO2015099989	PCT/US2014/069123	Crystalline forms of antiviral sofosbuvir analogues	61/920,371 23.12.2013 US	16166308	En tramite	08 12 2034*
7	N/A	WO2010132601	PCT/US2010/034600	Antiviral compounds	61/177,972 13.05.2009 US 61/224,745 10.07.2009 US 61/238,760 01.09.2009 US	11164618	Concedida	12/05/2030

©Derechos Reservados de Autor. Oscar Lizarazo