

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 01.012.068

Solicitud de patente titulada: "INDOLINONAS SUSTITUIDAS CON PIRROLES,
INHIBIDORAS DE PROTEIN QUINASAS"

Solicitante: SUGEN INC. Y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.

RESPUESTA AL OFICIO No. 3103 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 78,
DE FECHA 08 DE MARZO DE 2007.
(PRIMER¹ 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 previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador manifiesta en su estudio de fondo No. 0367, que el objeto de la invención reivindicada no es claro ya que se utiliza lenguaje químico inespecífico, ampliando de manera inaceptable el alcance de la invención, dado que la característica esencial que define la materia reclamada no contemplaría todas las modalidades particulares de la invención. Por lo tanto, el Examinador requiere que las reivindicaciones se limiten de manera que permitan la determinación inequívoca de la materia que incluye las características químicas esenciales de la invención y la hacen distintiva frente al estado de la técnica, puesto que para el Examinador, solo de esa forma se puede identificar la frontera que existe entre la materia inventada y aquella que se encuentra en el estado de la técnica o que eventualmente corresponde a una especulación, puesto que la extensión total de lo reivindicado no se encontraría suficientemente sustentada en el aparte descriptivo.

¹ El Examinador emitió un anterior examen de fondo (Art. 45, Decisión 486) contenido en el oficio 12658 del 02 de noviembre de 2006, el cual fue "revocado" mediante el oficio 3103 del 08 de marzo de 2007. Por consiguiente damos por entendido que el oficio 3103 se trata del primer examen de fondo.

El Examinador anota adicionalmente que debido a la complejidad química de la materia reivindicada, no existiría un único concepto inventivo en la solicitud que comprenda todas las modalidades posibles de la invención, ya que según los significados de los radicales es posible obtener más de un grupo de invenciones.

b- A pesar de que considero equivocado el anterior análisis expuesto por el Examinador, y con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito insistir en la presentación del Capítulo Reivindicatorio Modificado allegado junto con mi memorial del 22 de enero de 2007, que limita significativamente el alcance de los sustituyentes que se incluyen en la Fórmula I (ver punto 2, abajo).

Sin embargo, deseo reiterar respetuosamente mi desacuerdo con los argumentos en contra de la claridad de la presente solicitud consignados en el Oficio 3103 (los mismos que ya expresé en parte, contestando el oficio No. 12658):

i) Una vez más, 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 guarde unidad de invención. No se entiende cómo el Examinador puede exigir que se limite la invención reivindicada, cuando primero, la totalidad de ésta se encuentra perfectamente sustentada en la Descripción de la solicitud, y segundo, la terminología utilizada resulta perfectamente comprensible para cualquier persona medianamente versada en la materia. Es claro que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente, por ejemplo, las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

El Manual Andino de Patentes sostiene, como explicación del Artículo 30 de la Decisión 486, que “las reivindicaciones tienen que estar sustentadas en la descripción (...) Esto significa que el objeto de cada reivindicación tiene que tener fundamento en la descripción y que su alcance no debe exceder más allá de lo justificado por el contenido en la descripción y los dibujos”.² A este respecto, la presente solicitud además de incluir todas las definiciones necesarias para que una persona medianamente versada en la materia comprenda la invención y el alcance de los compuestos reivindicados, incluye en la Tabla 1 una extensa muestra de compuestos representativos de la invención (204 compuestos), en los que se ilustra gran variedad de sustituyentes y modalidades de los compuestos de interés. Es más, la Tabla 2 enseña los

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). Documento preparado por la Oficina Internacional de la OMPI. ISBN 9978-43-855-6. 2004. Sección 4.6.11.

1027/3
1023

resultados de la evaluación biológica de algunas de las modalidades preferidas de la invención, incluyendo 119 ejemplos y las Tablas 3 a 8 ilustran la actividad específica del compuesto representativo No. 80. Así las cosas, no se entiende cómo el Examinador puede afirmar que la descripción de la invención resulta insuficiente para sustentar el concepto inventivo reivindicada, si resulta evidente para cualquier persona medianamente versada en la materia que los compuestos de la invención comparten un único concepto inventivo dado por la estructura común y la actividad biológica determinada.

En el caso que el Examinador mantenga su posición respecto a que la presente solicitud contendría diferentes grupos de invenciones no relacionadas entre sí, solicito respetuosamente que en su próximo análisis técnico se enumeren concretamente las diversas invenciones contenidas en la presente solicitud, explicando las razones por las cuales el concepto inventivo allí involucrado no corresponde al de la presente invención, que busca protección sobre un género específico de 2-indolinonas-3-pirrol sustituidas con actividad moduladora de las proteinquinasas.

ii) El hecho que una solicitud de patente comprenda un amplio número de modalidades, no hace automáticamente que ésta falte a la claridad, pues claridad, en el ámbito de patentes se refiere a que la invención se describa utilizando el lenguaje común en el campo técnico relacionado y que una persona medianamente versada en la materia entienda cuál es el alcance real de la protección reclamada; es decir, que sepa qué está protegido, y qué no lo está. El Examinador parece desatender las indicaciones señaladas por el Manual Andino de Patentes que establece claramente que el lenguaje utilizado en una solicitud de patente debe ser el lenguaje común del campo técnico relacionado y su significado y alcance en las reivindicaciones, debe ser el que normalmente se entendería en el área técnica de la solicitud, siendo claro para la persona versada en la materia con su sola lectura^{3,4}, lo que cumple a cabalidad la presente solicitud. En el presente caso, las reivindicaciones de la presente solicitud son lo suficientemente claras y concisas precisando la materia reclamada, pues el uso de términos químicos como "cicloalquilo", "heteroarilo" o "aralquilo", entre otros, es absolutamente común en las ciencias químicas y resulta completamente reconocible por cualquier persona medianamente versada en la materia; es más, el Capítulo Descriptivo de la solicitud dedica una extensa sección al detalle y explicación del significado de dichos términos y su alcance (ver páginas 11 a 26). Debe recordarse que la Descripción de una solicitud de patente debe servir para interpretar las reivindicaciones.^{5,6} En conclusión, una persona versada en la materia puede entender perfectamente el alcance y los

El art 30 no señala eso.
Delimitando inequívocamente su alcance

Pero no para determinar su alcance

³ Manual Andino de Patentes, Sección 3.2.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.1.

⁵ Artículo 51, Decisión 486.

⁶ Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.2.

10284
1024

límites de la protección solicitada, entendiendo qué moléculas están cobijadas por las reivindicaciones y cuáles no.

iii) Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho ^{de} que las Cámaras de Apelaciones de la EPO⁷ ha determinado que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente continúa la cámara de apelaciones de la EPO diciendo que el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que la complejidad no es equivalente a falta de claridad en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.⁸

Así las cosas, la definición de la presente invención mediante la configuración Markush de Fórmula I es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo desarrollado. De hecho, la formula Markush I de la presente solicitud conduce claramente a cualquier persona medianamente versada en la materia a lo largo de la reivindicación y describe claramente, y sin ambigüedad, si un compuesto individual dado, o incluso una clase de compuestos, cae dentro del alcance de fórmula.

Una vez más, solicito respetuosamente que el Examinador demuestre técnicamente cómo supuestamente algunos de los compuestos comprendidos en la Fórmula I no estarían cubiertos por el mismo concepto inventivo. Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el fundamento del uso de fórmulas Markush en patentes versa sobre el principio que el alcance de las diversas modalidades de la formula Markush se limita al uso determinado en la solicitud de patente, esto es, la contribución técnica de la invención. Por lo tanto, para argumentar en contra del alcance y claridad de fórmulas Markush, el Examinador tiene la carga de probar alguna de las siguientes situaciones: (i) hay compuestos dentro de la fórmula Markush que no son nuevos, que son variaciones obvias del arte previo, o que no son técnicamente posibles; (ii) la fórmula Markush reivindicada comprende modalidades que solamente pueden ser halladas mediante la aplicación de actividad inventiva (invenciones de selección); o, (iii) la fórmula Markush reivindicada contiene productos que no responden a la contribución técnica

⁷ Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias. Ver también nota de página 11.

⁸ Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

atribuida a la invención.⁹ Solo bajo los anteriores argumentos se encontraría base legal para realizar objeciones contra el alcance de reivindicaciones que reclaman un género de compuestos representados por una fórmula Markush, de otra forma, el Examinador incurriría en el error de realizar declaraciones subjetivas sin sustento alguno tanto legal como técnico.

En conclusión, no es correcto que el Examinador argumente en contra de la claridad, solamente basándose en la extensión de la materia reivindicada, pues es su tarea realizar búsquedas tan extensas como sea necesario para examinar la totalidad de la invención reivindicada, aun cuando esta tarea resulte amplia y exigente. Argumentos en contra de la claridad no pueden tomarse como un pretexto para solicitar una limitación de la invención y así evadir el extenso trabajo necesario de búsqueda y examen requerido para una invención, que aunque amplia, se encuentre bien definida a la luz de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486, y esté comprendida bajo un único concepto inventivo, pues, una vez más, el inventor está en su derecho de solicitar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

2. Sin ^{prejuicio} de lo anterior, y sin que esto signifique una aceptación de las objeciones en cuanto a claridad interpuestas por el Examinador, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, me permito insistir en la presentación del Capítulo Reivindicatorio Modificado allegado junto con mi memorial del 22 de enero de 2007, que reemplaza en su totalidad cualquier Capítulo Reivindicatorio previo. Anexo copia del recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente, adjuntado en su oportunidad y el cual entiendo no se había aplicado por no haberse tomado en cuenta la modificación solicitada en dicho memorial.

En este Capítulo Reivindicatorio Modificado se ha limitado significativamente el alcance de los sustituyentes que se incluyen en la Fórmula I. Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado se dirige a la protección de compuestos de Fórmula I (reivindicaciones 1 a 8) y composiciones farmacéuticas que los puedan contener (reivindicaciones 9 a 11).

Adicionalmente, valga anotar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora no contiene reivindicaciones de métodos de tratamiento.

Claramente, la materia que protege este Capítulo Reivindicatorio Modificado de ninguna manera constituye una ampliación a la divulgación original de la presente solicitud, por el contrario, lo ahora reivindicado corresponde a una franca limitación del alcance inicialmente pretendido.

⁹ MARKUSH CLAIMS IN EUROPE. Prof. Avv. Mario Franzosi. *Doctrinante?*
(http://www.franzosi.com/english/article/legals21.htm#_ftnref8)

3. Para terminar, deseo poner bajo su conocimiento el hecho que en relación con la invención de la presente solicitud, han sido otorgados diversos privilegios de patente a través del mundo entero, por ejemplo en: Australia No. 2001239770, Canadá No. 2399358, Eurasia No. 005996, Japón No. 3663382, Nueva Zelanda No. 520640, Perú No. 0400-2006, Sur África No. 2002/6469, Singapur No. 90936, Ucrania No. 73976, Estados Unidos No. 6573293 y No. 7125905, Ecuador e igualmente ha sido aceptada para concesión por la Oficina Europea de Patentes.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí 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 determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁰ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.¹¹

De nuevo, aunque patentes otorgadas en otras jurisdicciones no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo

¹⁰ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

¹¹ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que "el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)" para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que "a partir de la "decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...".
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que "para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de "acercamiento problema-solución" (problem and solution approach)".
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita "a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio".

son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares similares.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a emitir un examen de fondo con los resultados del examen de patentabilidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De no haber objeciones en cuanto a la patentabilidad de esta invención, solicito respetuosamente se proceda con la concesión de la misma.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

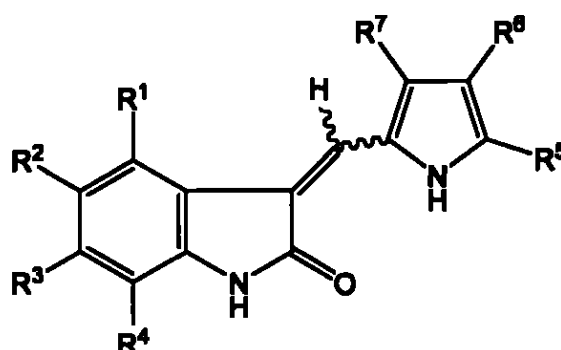
Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado (aportado originalmente junto con el memorial radicado el 22-01-2007).
- Copia del recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación, presentado el 22-01-2007.

102-8
1028**CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO***(examen de fondo, originalmente aportado junto con el memorial radicado el 22-01-2007).*

5

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), $-(CH_2)_nR^{16}$ y $-C(O)NR^8R^9$;

R^2 se selecciona de hidrógeno, halo, arilo y $-S(O)_2NR^{13}R^{14}$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), arilo, heteroarilo y $-C(O)R^{15}$;

- 15 R^4 es hidrógeno;

R^5 se selecciona de hidrógeno y alquilo(C_1-C_4);

R^6 es $-C(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo(C_1-C_4) y arilo;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo y arilo;

- 20 R^{10} es $-N(R^{11})(CH_2)_nR^{12}$, donde n es 1, 2 o 3;

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} se selecciona de hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4), $-C(O)R^{15}$, heteroarilo y $-NR^{13}R^{14}$;

R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo, arilo y heteroarilo; o

- 25 R^{13} y R^{14} se pueden combinar para formar un grupo heterocíclico;

R^{15} se selecciona del grupo formado por hidrógeno, hidroxilo, alcoxi(C_1-C_4) y ariloxi;

R^{16} se selecciona del grupo formado por hidroxilo, $-C(O)R^{15}$; y

r es 2 o 3;

1033 ~~4~~
1029

y donde:

alcoxi se refiere a O-alquilo u O-cicloalquilo;

ariloxi se refiere a O-arilo u O-heteroarilo;

los grupos alquilo, alcoxi y cicloalquilo están sin sustituir;

- 5 los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), trihaloalquilo(C₁-C₄), hidroxilo, mercapto, ciano, N-amido, mono- o di alquil(C₁-C₄)amino, carboxi y N-sulfonamido;

- 10 el grupo heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)carboxi, hidroxiéster y mono- o di alquil(C₁-C₄)amino.

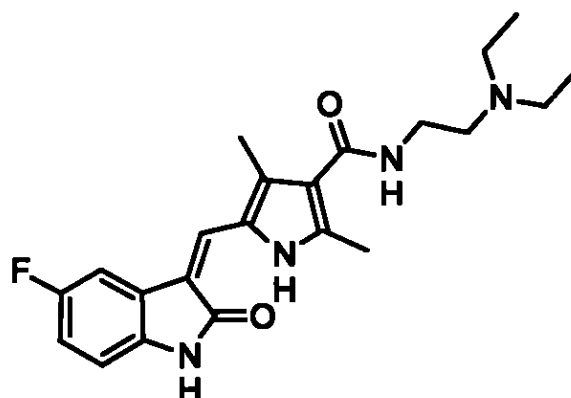
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo(C₁-C₄), heteroarilo y, combinados, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- y -(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂-.
- 15

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde n es 2 o 3 y R¹² es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ son independientemente alquil(C₁-C₄).

- 20 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde n es 2 o 3 y R¹² es -NR¹³R¹⁴ donde R¹³ y R¹⁴ se combinan para formar un grupo seleccionado de -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂- o -(CH₂)₂N(CH₃)(CH₂)₂-.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es -C(O)NR⁸R⁹, donde R⁸ es hidrógeno y R⁹ es arilo.
- 25

6. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula

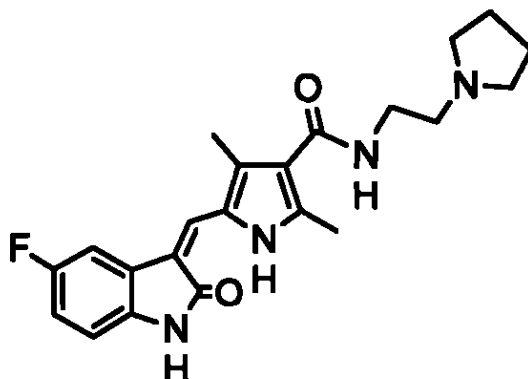


10
1030
1034

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1 que es la sal L-malato del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilaminoetil)amida

8. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, que comprende la sal L-malato del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilaminoetil)amida.

1031
JA
1035

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 6.225
FECHA : ENERO 22 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	57477302	22/01/2007	3,869.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1052 1036

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 01/08/2007

Abogado
Carlos Reinaldo Olarte
(Apoderado)
SUGEN INC. Y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

ASUNTO	Radicación	01 12068
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	9606
	Folios	009

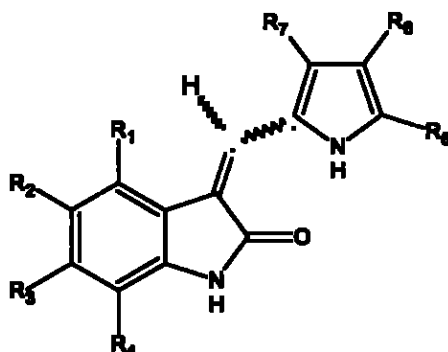
Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 8 a 106
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 60 Folios: 239 a 256
Folios: 986 a 990 (Memorial 11/04/2005)
- 1.3. Prioridad: US60/182.710 Folios: 264 a 440
US60/216.422 450 a 636
US60/243.532 650 a 828

2. Objeto de la Invención

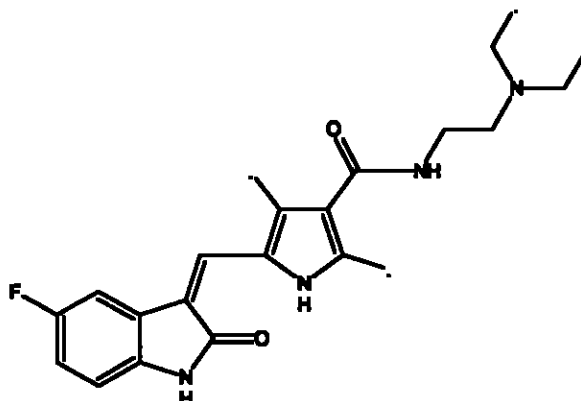
- Título de la solicitud: "Indolinonas sustituidas con pirroles Inhibidores de proteínquinasas"
- La presente solicitud tiene como objeto compuestos derivados de 2-indolinona sustituidos con 3-pirroles que se identifican por su capacidad de modulación de las proteínquinasas (PK) y porque presentan la siguiente fórmula estructural:



Reivindicaciones 1 a 8: Se reivindican compuestos derivados de 2-Indolinonas sustituidos con pirroles que obedecen a la fórmula estructural (I).

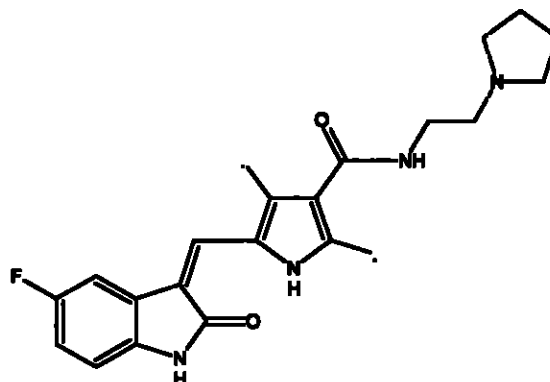
En particular se reivindican los compuestos:

a)



b) La sal L-malato de (2-diethylaminoetil)amida de ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

c)



Reivindicaciones 9, 10 y 11: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 o el compuesto de la reivindicación 6 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En particular se reclama la composición farmacéutica que comprende la sal L-malato de (2-diethylaminoetil)amida de ácido 5-(flúor-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

- El interesado señala como parte del problema técnico: Que respecto del cáncer, dos de las hipótesis más importantes para explicar la proliferación celular excesiva que conduce al desarrollo de tumores se relaciona con funciones reguladas por la PK. Se sugiere que el crecimiento de células malignas resulta de una ruptura en los mecanismos que controlan la división y/o diferenciación celular. Se ha demostrado que los productos proteicos de una cantidad de proto-oncogenes están involucrados en las vías de transducción de señales que regulan el crecimiento y la diferenciación celular. Estos productos proteicos de proto-oncogenes incluyen los factores de crecimiento extracelulares, los receptores de factores de crecimiento

transmembrana PTK (RTK), las PTK citoplasmáticas (CTK) y las STK citosólicas.

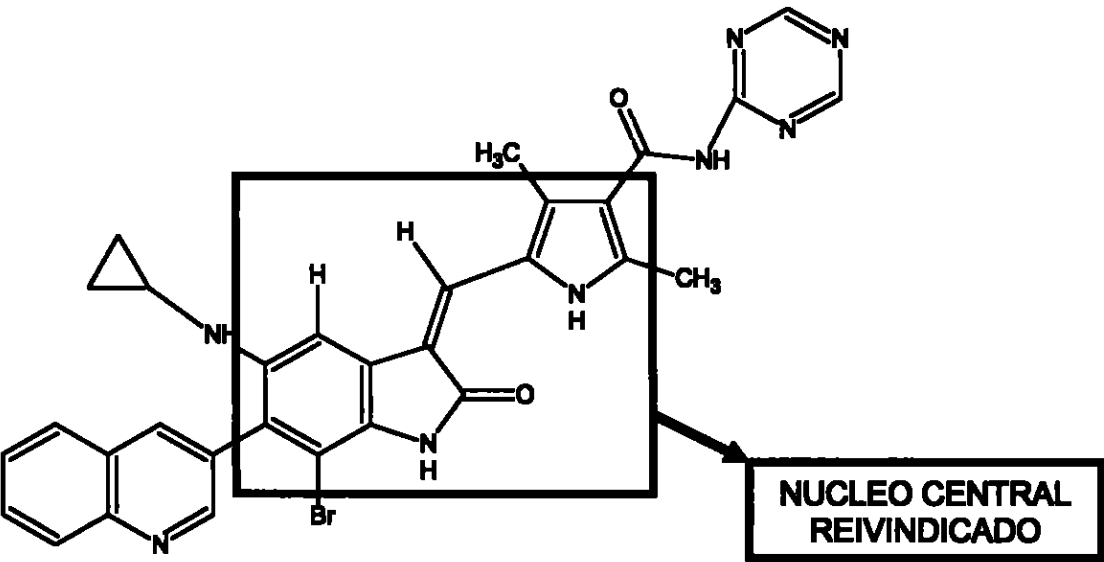
La presente solicitud hace un esfuerzo por identificar moléculas con actividad inhibidora de las proteín-quinasas para el tratamiento del cáncer mediante el diseño de compuestos con estructura derivada de las 2-indolinonas sustituidas con pirroles.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: A 61 K ³¹/404 de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- En la oportunidad jurídica anterior se había señalado que modalidades especiales de la invención reclamadas bajo las cláusulas 1 a 8, no se encontraban sustentadas dentro de los ejemplos que ilustran la invención – folios 107 a 172 - y como es responsabilidad de la administración argumentar y demostrar técnicamente las objeciones que se formulan, a continuación se relaciona uno de los compuestos posibles, producto de las sustituciones que define el interesado sobre el anillo de 2-Indolinona el cual no se encuentra completamente sustentado en el aparte descriptivo de la solicitud.



De esta manera, siendo que son múltiples las modalidades que no se encuentran sustentadas y que se pueden obtener una vez se reemplazan y combinan las sustituciones probables señaladas por el interesado, esta Dependencia recomienda precisar el alcance de la invención teniendo en cuenta las modalidades que realmente fueron objeto de creación. Lo anterior porque al aumentar dramáticamente la complejidad química de las posibles sustituciones sin que respondan a un sustento técnico en la descripción, se configura la falta de definición y claridad del concepto inventivo que se reivindica y necesariamente debe cobijar todas las modalidades de la invención.

Para ello se sugiere tener en cuenta que dentro de la descripción se señala con gran laxitud como ejemplos no limitativos de posibles sustituciones heteroarillo los siguientes compuestos – ver folio 22 -: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol,

pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina y carbazol. Y dentro de los ejemplos que ilustran realmente la invención sólo se señalan como radicales heterocíclicos - además del núcleo de 2-Indolinona sustituido por pirrol - los siguientes radicales: pirrolidina, morfolina, piperazina, imidazol, piridina, tetrahidroindol; así las cosas, no son la amplia gama de radicales heteroarilo que determina el interesado en el folio 22 los que realmente fueron objeto de sustentación suficiente como lo contempla el artículo 28 de la norma Andina.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Dependencia ratifica nuevamente las objeciones formuladas sobre el capítulo reivindicatorio en atención a la falta de definición y precisión de la materia reclamada:

- Se ha señalado en repetidas oportunidades que si bien es cierto, los compuestos de la invención presentan como característica fundamental un anillo de 3-[metilen-(2-pirrolil)]-2-Indolinona sustituido por diferentes radicales, la complejidad del anillo heterocíclico no es la suficiente como para definir todos los compuestos que se obtienen una vez se efectúan las correspondientes sustituciones sobre los radicales R₁, R₂, R₃, R₇, R₁₂, R₁₃ y R₁₄, R₁₇.

El interesado ha establecido en su memorial de respuesta de 29/05/2007 que en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras en la medida que sea posible establecer con absoluta certeza y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no.

Cuando se enfatizó en la falta de definición de la materia reclamada durante la etapa de examen inmediatamente anterior, se precisó que por la indeterminación de las connotaciones señaladas para cada una de los radicales que sustituye la estructura de fórmula (I) no era posible definir con claridad y conclusión el objeto de la invención. El señor interesado parece desatender las objeciones formuladas por esta Dependencia porque dentro de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio conserva la definición de ciertas connotaciones químicas para los radicales R₂, R₃, R₄, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ en términos de la categoría funcional heterocíclica y define las sustituciones como grupos de índole heteroarilo o ariloxi.

El denominado grupo ariloxi se refiere a un grupo O-arilo u O-heteroarilo y el alcance de la definición que se precisa para este grupo en el aparte descriptivo - folio 22 - compromete: *anillos monocíclicos o fusionados (es decir anillos que comparten un par de átomos adyacentes) de 5 a 12 átomos de anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos de anillo seleccionados entre N, O, S, siendo carbono los restantes átomos del anillo y, además, presentan un sistema de electrones pi completamente conjugados. Se citan como parte de los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo insustituídos: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina y carbazol.*

Retomando las palabras del señor interesado, sólo en la medida que la definición permita al examinador establecer con absoluta certeza el alcance y la frontera que delimita la materia de la invención, será posible señalar que el objeto se encuentra completa, concisa y claramente definido, siendo entonces la falta de definición el motivo principal por el cual resulta imposible establecer el objeto reclamado.

La objeción formulada por esta Dependencia se fundamenta en el hecho de que los radicales R₁, R₂, R₃, R₄, R₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ fluctúan fácilmente entre grupos

alquílicos o de cadena y sistemas heterocíclicos, sin que se establezca claramente el número de átomos de carbono que conforman las sustituciones y el nombre IUPAC del radical de Indole heterocíclica, generando entonces compuestos estructuralmente más complejos que la característica esencial de la fórmula (I) una vez se han reemplazado las diversas connotaciones de los grupos R sobre el anillo de 2-indolinona.

Esta situación es la que no permite establecer claramente el objeto o grupo de objetos relacionados entre sí a los cuales se le debe realizar la valoración del estado del arte más próximo, no se trata de decir como erróneamente ha entendido el interesado que por la "complejidad de las estructuras entonces no hay claridad", se trata de señalar que no existe un objeto precisa, concisa y claramente definido al interior del capítulo reivindicatorio porque el interesado solamente se ha empeñado en señalar funciones químicas como parte de las sustituciones de la estructura (I).

Y para ilustrar este hecho se remite al interesado a la bibliografía básica sobre compuestos HETEROCÍCLICOS, en la que encontrará una de las clasificaciones empleadas para comprender la amplitud de la categoría funcional:

- 1) **Análogos heterocíclicos del ciclopropano:** azirinas, aziridina, oxirano, tiorano, diazireno y diazidirina, oxaziridina.
- 2) **Análogos heterocíclicos de ciclobutano:** azetidina, azetidinas, oxeteno y oxetano, oxetanonas, tiete y tietano.
- 3) **Anillos heterocíclicos de cuatro miembros con dos heteroátomos:** dioxetano y ditietanos.
- 4) **Análogos heterocíclicos del ciclopentadieno con un heteroátomo:** pirrol, furano, tiofeno.
- 5) **Sistemas de anillos fusionados que incluyen a los anillos de pirrol, furano y tiofeno:** indol, isoindol, indolizina y ciclazina, benzofurano, dibenzofurano, isobenzofurano, benzo[b]tiofeno, benzo[c]tiofeno.
- 6) **Análogos heterocíclicos del benceno con un heteroátomo:** piridina, sales de pirilio, piranos, pironas.
- 7) **Análogos heterocíclicos del naftaleno con un heteroátomo:** quinolina, isoquinolina, quinolizina, acridina y fenantridina, sales de benzopirilio y benzopiranos.
- 8) **Compuestos con dos heteroátomos en un anillo de cinco miembros:** pirazol e imidazol, isoxazol y oxazol, isotiazol y tiazol, dioxol, dioxolano.
- 9) **Compuestos con dos heteroátomos en su anillo de seis miembros:** piridazina, pirimidina, prazinas, oxazinas y tiazinas, dioxanos.
- 10) **Compuestos con más de dos heteroátomos:** purinas, pteridinas, triazinas, sdnonas, benzotriazoles.
- 11) **Compuestos heterocíclicos con anillos de siete o más miembros:** borepina, azepina, diazepina, oxepina, tiepina.
- 12) **Heterociclos con anillos mayores:** azocinas y azotinas.

- Es importante enfatizar que no por el hecho de que se utilice un lenguaje común en el campo técnico se está definiendo la invención. El uso de categorías químicas tan amplias como la de carácter HETEROARÍLICO no permite determinar de manera inequívoca el alcance real de la invención y tampoco permite evidenciar la precisión y concisión que debe demostrar la materia.

En atención a la falta de definición se configura, la falta de unidad de invención y es que basta con estudiar las connotaciones que toman los radicales en mención para llegar a la conclusión que por el uso de un lenguaje químico tan inespecífico es que el objeto de la invención se amplía de manera inaceptable, a tal punto que no es posible determinar con precisión el alcance de la invención.

Nuevamente y a manera de ilustración se cita el caso de R_1 , radical para el cual se hace la salvedad de que puede ser hidrógeno o un grupo $-(CH_2)rR_{16}$, cuyo sustituyente secundario R_{16} se convierte en hidroxil o $-C(O)R_{15}$ y cuando toma esta última connotación se precisa que R_{15} puede ser hidrógeno, hidroxil, alcoxi (C_1-C_4) y ariloxi, y ariloxi como se señaló en apartes anteriores se refiere a un grupo O-arilo o un grupo O-heteroarilo. Esta situación no sólo se presenta sobre el radical R_1 si no que se repite sobre los sustituyentes R_2 , R_3 , R_6 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} .

El propósito de la objeción señalada no corresponde a una limitación caprichosa del alcance de la materia, por el contrario responde al requisito establecido por el artículo 30 de la norma Andina sobre la definición inequívoca de la materia que precisa las características químicas esenciales de la invención. Por ello se reitera que es el contenido de la reivindicación el que le permite al examinador identificar la frontera entre la materia inventada y aquella que se encuentra en el estado de la técnica.

Así pues, la búsqueda que el examinador efectúa puede basarse particularmente en los modos de realización reivindicados que se refieran a compuestos divulgados de forma precisa y a una generalización estructural a partir de estos últimos. No obstante, cuando en la generalización estructural se evidencia el uso del lenguaje químico en términos de categorías funcionales, no es posible determinar con precisión si el núcleo químico puntualizado – fórmula Markush 1 – verdaderamente representa y define el objeto de la invención, porque cuando se procede a efectuar las diversas sustituciones químicas, al tenor de las sustituciones establecidas a lo largo de las cláusulas 1 a 8, es posible obtener compuestos con mayor complejidad química y estructural que la de aquellos que se acercan a la fórmula (I) – característica esencial de la invención – y es entonces cuando no es posible determinar con claridad un único ámbito estructural para efectos de la búsqueda, configurándose entonces tanto la falta de definición concisa y clara de la materia reivindicada como la falta de unidad de invención.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- Es importante señalar que el interesado impone una carga indebida en la oficina cuando señala que para argumentar sobre la falta de definición, claridad y alcance de la materia reclamada que conlleva a la falta de un único concepto inventivo, el examinador está sujeto a realizar búsquedas tan extensas como sea necesario para estudiar la totalidad de la invención reivindicada, aún cuando la tarea resulte amplia y exigente.

Esta Dependencia en repetidas oportunidades ha señalado que la falta de definición clara y concisa del objeto reclamado en las cláusulas 1 a 8 repercute en la falta de definición de un único concepto inventivo que permita valorar la proximidad del estado del arte.

Si bien es cierto que la oficina de Nuevas Creaciones debe demostrar el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad a través del estudio de las publicaciones más cercanas a la materia reclamada, éste estudio sólo puede efectuarse en la medida que exista un único concepto inventivo de carácter común a todas las modalidades de la invención, no obstante del estudio concluyente del alcance de las definiciones propuestas para las sustituciones sobre la fórmula (I) se encuentra que existe más de un concepto inventivo y debido al flagrante incumplimiento de la norma en su artículo 25 el interesado debe ajustar su solicitud al requerimiento técnico que formula la oficina.

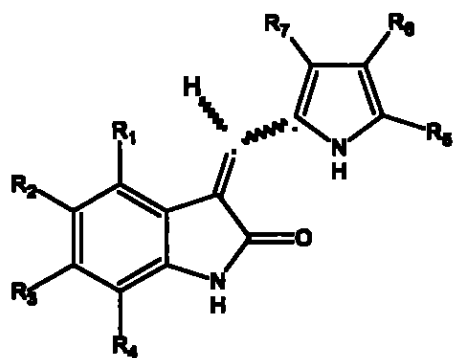
Para evidenciar aún más la falta de idoneidad del concepto inventivo de la fórmula (I) se remite al interesado a los ejemplos que sustentan la invención 95, 99, 109, 112 y 114 (folios 150 y 151) y que se encuentran contemplados dentro de las modalidades que cubre la reivindicación 1:

Etil éster del ácido 3-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico

Etil éster del ácido 3-(2-oxo-5-fenilsulfamoi-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-carboxílico

Ácido 3-[3-(morfolin-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

Los cuales, al confrontarse con el núcleo de las 2-Indolonas sustituidas por pirrol de la fórmula (I):



Evidencian la falta de idoneidad del concepto inventivo para definir todas las modalidades de la invención, porque los ejemplos citados tienen relación con estructuras básicas de indole heterocíclica y núcleo de tetrahidroindol-2-Indolonas, núcleo que se apartan enormemente del concepto inventivo definido por la estructura de la fórmula (I) de tipo 2-Indolona sustituido por pirrol.

Como ya se ha señalado no existe un concepto inventivo único que comprenda todas las modalidades posibles de la invención y basta sólo con estudiar la fórmula (I) y los significados químicos de los radicales primarios y de algunos secundarios (R1, R2, R3, R6, R10, R12, R13, R14, R15) para darse cuenta que no todas responden al núcleo básico de las 2-indolonas sustituidas por pirrol sino que comprenden sustituciones más complejas de la clase hetero-arilo o arilo que modifican de

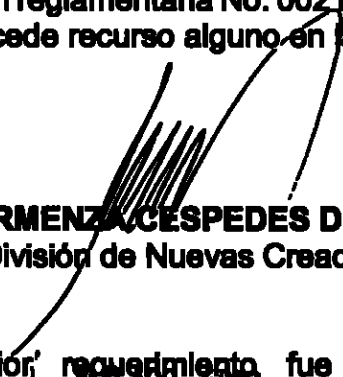
1039
1043

manera radical el concepto inventivo inicialmente reivindicado y son evidencia de que existen tantos grupos de invenciones como posibilidades de sustitución heterocíclica sobre el sistema de anillos de la fórmula (I).

En consecuencia, nuevamente se recomienda al interesado precisar el concepto inventivo que define clara, concisa e inequívocamente la invención a fin de realizar el estudio del arte más próximo a la solicitud, sólo así podrá evaluarse la patentabilidad de la materia y su contribución al estado de la técnica.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 09 AGO. 2007

CONCEPTO TECNICO No. 1210	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202044
----------------------------------	--

ACTUACIONES SOBRE EL EXPEDIENTE:

- El resumen y el capítulo descriptivo de la solicitud en los folios 256 y 8 a 106 respectivamente.
- Los ejemplos que ilustran la invención en los folios 107 a 238.
- Las cláusulas 1 a 60 relacionadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud que se encuentran en los folios 239 a 256.
- El primer examen de forma realizado a la solicitud de oficio No. 1295, que se encuentra en el folio 261.
- Las copias de las solicitudes originales mediante las cuales se reivindica prioridad de Estados Unidos US60/182.710 de 15/02/2000 en los folios 264 a 440; US60/216.422 de 06/07/2000 en los folios 450 a 636 y US60/243.532 de 27/10/2000 en los folios 650 a 828, junto con sus traducciones correspondientes en los folios 441 a 449; 637 a 649 y 829 a 840 respectivamente.
- La respuesta al primer examen de forma, allegada mediante memorial de fecha 22/08/2001 que se encuentra en los folios 841 a 974.
- La solicitud de examen de patentabilidad junto con el pago de la tasa correspondiente, allegada mediante memorial de fecha 08/10/2003, que se encuentra en los folios 264' y 265'.
- El primer examen de fondo realizado a la solicitud No. 1693, al tenor del artículo 45 de la norma Andina que se encuentra en los folios 978 a 983.
- El memorial de fecha 11/04/2005 que se encuentra en los folios 984 a 990 y que contiene la modificación del capítulo reivindicatorio inicialmente presentado en los folios 986 a 990.
- El memorial de fecha 29/09/2006 mediante el cual se informa el cambio de apoderado de la sociedad SUGEN, INC y PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, que se encuentra en los folios 991 a 1003.
- La respuesta al examen de fondo No. 1693, allegada mediante memorial de fecha 22/01/2007 que se encuentra en los folios 1004 a 1012.
- La revocatoria al primer examen técnico de fondo No. 1693 y su correspondiente memorial de respuesta de fecha 22/01/2007, que no tuvo en cuenta el memorial de fecha 11/04/2005 el cual reposaba en los folios 984 a 990.
- El examen técnico de fondo No. 367 de fecha 08/03/2007 que estudió el capítulo reivindicatorio que reposaba en el memorial de fecha 11/04/2005 y que de ahora en adelante corresponderá al primer examen técnico efectuado sobre la solicitud.
- El memorial de respuesta de fecha 29/05/2007 que se encuentra en los folios 1021 a 1031 y que contiene un nuevo capítulo reivindicatorio en los folios 1028 a 1030.

1045

EXAMEN TÉCNICO DE F NDO			
Nº Radicación	01-12068	Fecha de presentación	15/02/2001
Nº Prioridad	US60/182.710 US60/216.422 US60/243.532	Fecha de Prioridad	15/02/2000 06/07/2000 27/10/2000

Palabras clave	Indolinonas	Inhibidores protein-quinazas
----------------	-------------	------------------------------

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
A61K31/404

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAISES
Patente Original

BASES DE DATOS CONSULTADAS	
ESPACENET	EPOLINE

INFORMES DE EXAMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EPO		

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas

LITERATURA NO PATENTES		
Documento no Patentes	Relevancia	Relv. Afectadas

Observaciones	Unidad de Invención
---------------	---------------------

Fecha del examen	27/10/2006