



No. 09-126884- -00008-0000

Fecha: 2013-05-30 16:50:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16Carlos R. Olarte
Juan G. MoureAlexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava RavidMedellín
María Clara Múncra

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 09-126.884

Solicitud de patente de invención titulada: "DERIVADOS DE 9-(PIRAZOL-3-IL)-
9H-PURIN-2-AMINA Y 3-(PIRAZOL-3-IL)-3H-IMIDAZO[4,5-B]PIRIDIN-5-
AMINA Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER"

Solicitante: ASTRAZENECA AB.

Nuestra Ref.: P2009/000182

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 15242, notificada por edicto desfijado el 23 de mayo de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 2 reivindicaciones que fue radicado el 29 de noviembre de 2012, en respuesta al Oficio No. 15432, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) el 04 de septiembre de 2012, correspondiente al primer examen de fondo. Según la Resolución No. 15212, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para el Capítulo Reivindicatorio radicado el día 29 de noviembre de 2012.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a exponer las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC insiste en que las patentes WO2006087530 (D1) y WO2006087538 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

En primer lugar, la SIC presenta argumentos completamente nuevos en contra del nivel inventivo de la presente invención, los cuales **no fueron expuestos** en el Oficio No. 15432, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) el 04 de septiembre de 2012, correspondiente al primer examen de fondo.

La SIC argumenta que D1 y D2 son considerados el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1; D1 en particular divulga compuestos derivados de pirazol de la Fórmula (I) con actividad inhibidora de quinasa Trk para el tratamiento del cáncer. D1 divulga específicamente el compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina. A su vez, D2 divulga compuestos derivados de pirazol de Fórmula (I) con actividad inhibitoria de quinasa Trk para el tratamiento de cáncer, específicamente el compuesto (S)-3-(1-(4-fluorofenil)etil)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina.

El Despacho sostiene que la diferencia entre la presente invención y D1 consiste en un anillo de pirimidina sustituido en la posición 4 por un átomo de flúor en la posición 1 del grupo etil amina, mientras que D1 divulga un anillo de piridina no sustituido. Por su parte, la diferencia entre la presente invención y D2 consiste en la disposición de los sustituyentes en el anillo fusionado imidazo[4,5-b]piridina y en que el sustituyente en la posición 1 del grupo etilo es fluoro pirimidina mientras que D2 divulga un fluorofenilo.

La SIC argumenta que el efecto técnico asociado con la diferencia estructural (es decir, la presencia de un anillo de pirimidina sustituido en la posición 4 por un átomo de flúor en la posición 1 del grupo etil amina), de acuerdo con lo señalado en mi memorial de respuesta radicado el 29 de noviembre de 2012, radica en que el compuesto reclamado presenta una actividad inhibitoria de tirosin quinasas de 0.003 μM (CI_{50}). En consecuencia, el problema técnico objetivo lo formula la SIC así: ¿cómo mejorar la actividad de los inhibidores de tirosin quinasas Trk derivados de imidazol[4,5-b]piridina?

De la misma forma, el Despacho señala que D1 enseña que aunque la actividad farmacológica de los compuestos de Fórmula (I) como inhibidores de tirosin quinasas puede variar con la estructura, los compuestos de Fórmula (I), incluyendo el compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, presentan una CI_{50} como inhibidores de tirosin quinasas en el rango de 0.01 a 10 μM , bajo las mismas condiciones de ensayo reportadas en la presente solicitud. Por lo tanto, la SIC afirma que esto significa que compuestos derivados de pirazol, en los cuales la única variación estructural respecto a la presente solicitud es la inclusión de un anillo de piridina en lugar de un anillo de pirimidina sustituido en la posición 4 por un átomo de flúor, presentan actividad como inhibidores de tirosin quinasas en el rango μM (CI_{50}).

De otra parte, la SIC también argumenta que D2 demuestra que los compuestos de Fórmula (I), incluyendo el compuesto (S)-3-(1-(4-fluorofenil)etil)-N-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, presentan una CI_{50} como inhibidor de tirosin quinasas en el rango de 0.01 a 10 μM , bajo las mismas condiciones de ensayo reportadas en la presente solicitud. Por tanto, la SIC sostiene que D2 demuestra que la inclusión de un átomo de flúor en el anillo aromático del carbono 1 del grupo etilo permite conservar la actividad inhibitoria de tirosin quinasas en el rango de μM (CI_{50}).

Con base en lo anterior, el Despacho concluye que los derivados de pirazol de Fórmula (I) que presentan un sustituyente aromático heterocíclico sustituido por flúor, constituyen una serie alternativa de inhibidores tirosin quinasas que no presentan un efecto técnico inesperado en términos de CI_{50} (en el rango μM) y que existía suficiente sugerencia o motivación en el arte previo para incluir un halógeno como sustituyente del anillo aromático que se encuentra en la posición 1 del grupo etilo, por lo que su diseño no representa un salto considerable en la regla técnica y por tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo.

3.2 Para empezar, me permito enfatizar que en el único examen de fondo realizado para la presente solicitud (Oficio No. 15432 notificado por fijación en lista No. 435 de fecha 04 de septiembre de 2012), la SIC realizó el análisis de patentabilidad de la invención con base en dos documentos: WO2006087530 (D1) y WO2006087538 (D2). En dicho examen se realizó un análisis de novedad y nivel inventivo, en el cual específicamente sobre el requisito de nivel inventivo se alegó que la Reivindicación 1 sería obvia para una persona medianamente versada en la materia.

Oportunamente se dio respuesta al único examen realizado, controvirtiendo cada uno de los argumentos planteados por la SIC con relación al requisito de nivel inventivo y aclarando las diferencias entre las enseñanzas de los documentos del arte previo citados y la invención, y demostrando por qué ninguno de ellos, bien sea de manera individual o en combinación, permiten que una persona medianamente versada en la materia derive el compuesto de la invención de manera evidente.

Pese a que el examen de patentabilidad se limitaba a argumentaciones por supuesta falta de nivel inventivo con base en información general relacionada con D1 y D2, en la Resolución objeto de este recurso se argumenta ahora la supuesta falta de nivel inventivo de la invención con base en dos ejemplos particulares del arte previo citados que no habían sido mencionados previamente en el examen de patentabilidad: (i) Ej. 21 Pág.36 de D1; y Ej. 31 Pág 36, líneas 15 a 26 de D2.¹

Sobre dichos ejemplos, me permito resaltar que éstos **NO** habían sido siquiera mencionados en el único examen de fondo expedido por la SIC. Evidentemente, la SIC incluyó nuevos argumentos y conclusiones **sobre las cuales mi representada no tuvo oportunidad de pronunciarse** para controvertir y demostrar las inexactitudes argumentadas.

i) Si bien es cierto que, en virtud del artículo 1.2.2.5 de la Circular 21447 del 13 de abril de 2012, la Superintendencia determinó que en el trámite de una solicitud de patente se debe realizar en principio un solo examen de patentabilidad, y que sólo en casos excepcionales podría proceder un segundo examen de fondo en relación con modificaciones sustanciales de la solicitud, en el presente caso era indispensable la realización de un segundo examen de fondo, por cuanto en el primero no fueron expuestas algunas de las razones por las cuales se determinó que la invención carecía de nivel inventivo y por las cuales se denegó la solicitud de patente, y **el solicitante no tuvo la oportunidad de pronunciarse frente a las mismas en los términos y bajo las condiciones establecidas para esos efectos en el artículo 45 de la Decisión 486**, siendo esta

¹ Resolución 15242 del 05 de abril de 2013. Página 4.

además una clara violación al debido proceso al que tiene derecho ASTRAZENECA dentro de su solicitud de patente, en los términos del artículo 29 de la Constitución Política.

En este sentido, el Recurso de Reposición **no** es la vía para permitir al solicitante controvertir nuevos argumentos sobre la patentabilidad de su invención, entre otras razones, por el efecto que tiene la Resolución de dar por terminado el trámite administrativo, y por el término que se tiene para presentarlo (5 días hábiles) versus los 60 días prorrogables mencionados en el régimen andino.

ii) El artículo 29² de la Constitución Política de Colombia establece el derecho al debido proceso como un derecho fundamental, que se aplica tanto a actuaciones judiciales como administrativas. La Corte Constitucional ha desarrollado una amplia jurisprudencia sobre el debido proceso administrativo, expresando lo siguiente:

“...el derecho constitucional fundamental a la garantía del debido proceso resulta aplicable a “todas las decisiones administrativas, a pesar de las reglas específicas que rigen dichas actuaciones”. De otra, en la Sentencia T-653 de 2006 definió la jurisprudencia constitucional este derecho como: “(i) el conjunto complejo de condiciones que le impone la ley a la administración, materializado en el cumplimiento de una secuencia de actos por parte de la autoridad administrativa; (ii) que guardan relación directa o indirecta entre sí, y (iii) cuyo fin está previamente determinado de manera constitucional y legal. Por último, el objeto de esta garantía superior es (i) procurar el ordenado funcionamiento de la administración, (ii) la validez de sus actuaciones, y (iii) salvaguardar el derecho a la seguridad jurídica y a la defensa de los administrados”.

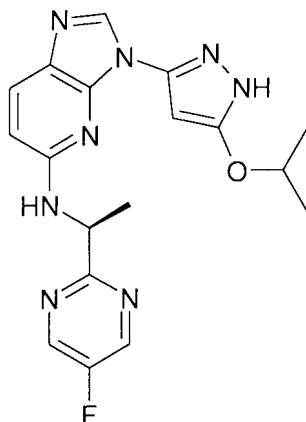
“De la misma manera y en estrecha articulación con lo hasta aquí mencionado, la exigencia relativa a la obligación de motivar las actuaciones administrativas se conecta con la necesidad de asegurar, de forma simultánea, la vigencia de “los principios de legalidad y de publicidad” por cuanto tal motivación hace factible ejercer “el derecho a la defensa, lo cual marca una frontera clara a fin de evitar

² Constitución Política de Colombia. “Artículo 29. El debido proceso se aplicará a toda clase de actuaciones judiciales y **administrativas**. Nadie podrá ser juzgado sino conforme a leyes preexistentes al acto que se le imputa, ante juez o tribunal competente y con observancia de la plenitud de las formas propias de cada juicio. En materia penal, la ley permisiva o favorable, aun cuando sea posterior, se aplicará de preferencia a la restrictiva o desfavorable. Toda persona se presume inocente mientras no se la haya declarado judicialmente culpable. Quien sea sindicado tiene derecho a la defensa y a la asistencia de un abogado escogido por el, o de oficio, durante la investigación y el juzgamiento; **a un debido proceso público sin dilaciones injustificadas; a presentar pruebas y a controvertir las que se alleguen en su contra; a impugnar la sentencia condenatoria, y a no ser juzgado dos veces por el mismo hecho. Es nula, de pleno derecho, la prueba obtenida con violación del debido proceso.**”

actuaciones arbitrarias por parte de las autoridades administrativas. Por lo tanto, la motivación de los actos administrativos asegura la garantía constitucional al derecho fundamental al debido proceso”³ (Negrilla y subrayado fuera del texto)

De acuerdo con lo anterior, es claro que la Superintendencia vulneró el derecho al debido proceso de mi representado al tomar una decisión con argumentos que **no** habían sido expuestos previamente, negándole la posibilidad de ejercer su derecho a la defensa al no poder controvertir dentro del trámite administrativo los argumentos presentados con relación al requisito de nivel inventivo y los nuevos argumentos presentados en la Resolución objeto de este recurso.

3.3. a- Ahora bien, específicamente en relación con el Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 29 de noviembre de 2012 en respuesta al único examen de fondo realizado a la presente solicitud, la Reivindicación 1 reclama única y exclusivamente el Ejemplo 6 del Capítulo Descriptivo, es decir, al compuesto N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se muestra a continuación:

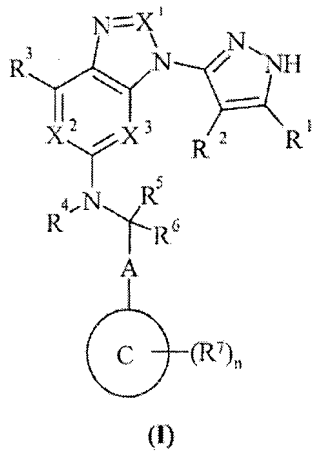


Es decir, la presente invención está reclamando únicamente un compuesto perfectamente definido por su estructura química, lo cual corresponde con una franca limitación de la materia pretendida inicialmente, el que adicionalmente proporciona una actividad inhibidora de Trk de 0.003μM, una estabilidad microsomal humana (Clint) de 29 μL/min/kg y una estabilidad microsomal en ratas (Clint) de 56μL/min/kg.

b- i) La SIC considera que D1 es el arte más cercano a la presente invención. Sin embargo, si bien D1 enseña aminas pirazolilpurina y aminas pirazolilimidazopiridina con actividad Trk, no hay enseñanza alguna en D1 que guíe directamente a la persona medianamente versada en la materia a proporcionar compuestos eficaces y que presenten propiedades metabólicas y/o farmacodinámicas beneficiosas, en particular correspondientes a la estructura

³ Corte Constitucional. Sentencia C 431 de 2010.

química del compuesto anteriormente ilustrado. Incluso, si la persona medianamente versada en la materia considera D1 como el punto de partida, entonces es claro y evidente que en la gran mayoría de los ejemplos ilustrados en D1, para la Fórmula Markush:



el anillo C es necesariamente fenilo (88% de los Ejemplos), y R¹ es exclusivamente ciclopropilo (85% de los ejemplos), y por lo tanto esta enseñanza llevaría a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar específica e inequívocamente un compuesto con estas características, las cuales son completamente diferentes a las características del compuesto aquí reclamado, ya que el correspondiente anillo C en el presente caso es pirimidina (dos átomos de nitrógeno, no ilustrados en D1) y R¹ es isopropoxi, como se muestra a continuación:

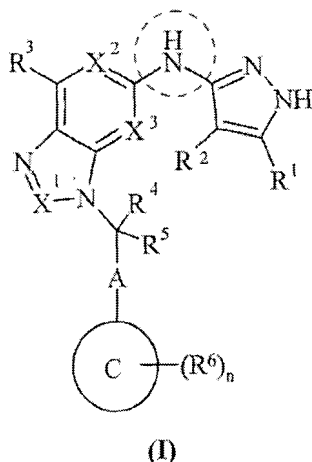
Anillo C		R ¹	
Presente Invención	Ejemplos D1	Presente Invención	Ejemplos D1
Pirimidina	Fenilo	isopropoxi	ciclopropil
Grupo Funcional: Heterociclo, con dos átomos de nitrógeno	Grupo Funcional: Arilo, sin heteroátomos	Grupo Funcional: Eter con alquilo lineal	Grupo Funcional: Cicloalquilo

Así las cosas, la persona medianamente versada en la materia, guiada por el 88 y 85% de los Ejemplos de D1, no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que lo guiara a desarrollar un compuesto que presentara dos grupos funcionales tan diferentes a los sugeridos por los ejemplos de D1, y mucho menos que dicho compuesto aquí reclamado resultara eficaz como inhibidor de Trk y que tuviera propiedades metabólicas y/o farmacodinámicas beneficiosas.

Es decir, sin el beneficio en retrospectiva de la materia de la presente solicitud, es completamente impredecible que el compuesto reclamado en la Reivindicación 1, que no tiene un anillo fenilo ni un sustituyente ciclopropilo, presente una buena actividad como inhibidor de Trk y que también proporcione una menor tasa de metabolismo cuando se somete a las enzimas microsomales. Claramente, el compuesto de la Reivindicación 1 y sus efectos son inesperados e inventivos a la luz de las enseñanzas de D1.

En este orden de ideas, me permito preguntar respetuosamente al Despacho **¿cuáles son las enseñanzas concretas en D1 que conducirían a la persona medianamente versada en la materia a elegir particularmente los sustituyentes específicos del compuesto de la presente invención?** Es más, en gracia de discusión, si se eligieran los sustituyentes que constituyen el compuesto aquí reivindicado **¿cuál es la motivación específica de D1 que permita esperar de dicho compuesto algún efecto mejorado? ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia sintetizaría un compuesto que no se encuentra sugerido por el 85 y 88% de los Ejemplos de D1?**

ii) Ahora bien, D2 divulga compuestos de Fórmula I

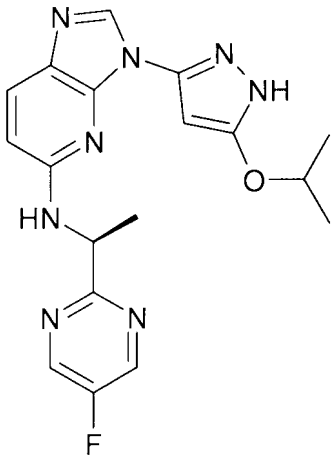


los cuales presentan un puente de amina secundaria entre el anillo pirazol y el núcleo bicíclico, como se enseña en la estructura anterior.

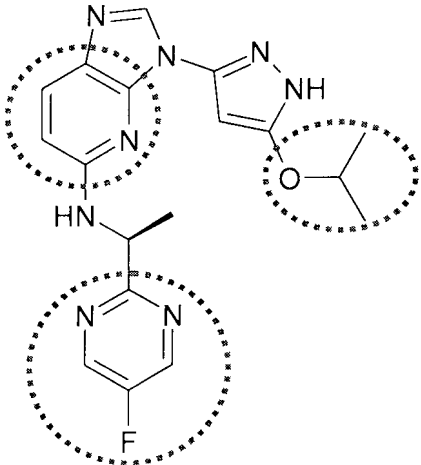
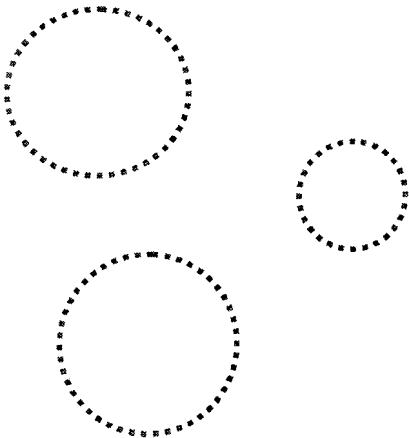
Contrario a la anterior enseñanza, en el compuesto aquí reivindicado el anillo pirazol está unido directamente al grupo 3H-imidazo[4,5-b]piridin. Similar a D1, los ejemplos de D2 ilustran compuestos en los que el anillo C es fenilo o bencilo, en lugar de pirimidinilo como en el compuesto aquí reclamado.

De acuerdo con lo anterior, la persona del oficio medianamente versada en la materia buscando compuestos con actividad inhibitoria de cinasa Trk, solo podría verse motivado a sintetizar

compuestos similares a los compuestos 5, 6 y 18 de D2, los cuales presentan características estructurales totalmente diferentes a las aquí reclamadas:

Compuesto de la Presente Solicitud	Compuesto 5 de D2	Compuesto 6 de D2	Compuesto 18 de D2
			

Ahora bien, en cuanto al Ejemplo 31 de D2 específicamente referido por la SIC, me permito señalar lo siguiente:

Ejemplo 6 de la Presente solicitud	Ejemplo 31 de D2
	

Claramente existen 3 diferencias estructurales fundamentales entre el Ejemplo 31 de D2 y el compuesto aquí reclamado. El Ejemplo 31 de D2 enseña un grupo benzo[d]imidazol, un grupo

ciclopropilo y un anillo de piridina, lo cual es completamente diferente y lejano al grupo imidazo[4,5-b]piridin, grupo isopropoxi y anillo de pirimidina aquí reclamado.

En este punto es pertinente aclarar que en este caso no se está discutiendo sobre una modificación sencilla de algún radical, sino que con respecto a las enseñanzas de D2, se está modificando drásticamente la estructura completa del compuesto objeto de la invención, lo cual evidentemente podría producir efectos impredecibles hasta poner en potencial riesgo la actividad farmacológica de dicha molécula. Así las cosas, la pregunta que vale la pena hacerse es: **¿Por qué la persona medianamente versada en la materia modificaría en 3 puntos esenciales el Ejemplo 31 de D2, a sabiendas que podría afectar su actividad como inhibidora Trk? ¿Era predecible a partir de las enseñanzas de D2 que dichas modificaciones no iban a afectar la actividad inhibidora de Trk? ¿A partir del arte previo era posible determinar directamente que un grupo isopropoxi, una pirimidina y un imidazo[4,5-b]piridin podrían conducir a un compuesto con una actividad inhibitoria superior?** Solicito respetuosamente que el Despacho responda cada una de estas preguntas de manera individual y con motivación técnica.

iii) Adicionalmente, vale la pena también resaltar que no hay enseñanza o sugerencia alguna en el arte previo que motive a la persona medianamente versada en la materia a combinar las enseñanzas de D1 con las de D2. Si se analizan las enseñanzas de D1 y D2 en conjunto, se concluiría que una persona del oficio normalmente versada en la materia produciría compuestos estructuralmente diferentes a los de la presente invención, donde el radical A (anillo C en el arte previo) y la posición de la amina secundaria difieren de lo sugerido por la mayoría de las enseñanzas de D1 y D2, correspondiendo entonces a compuestos que contengan un anillo fenilo y un ciclopropilo (D1) a través de un puente de amina secundaria entre el anillo pirazol y el núcleo bicíclico (D2), esperando que resultaran activos como inhibidores Trk (como los compuestos de D1).

En conclusión, el arte previo **no** motiva o guía a la persona medianamente versada en la materia a sintetizar un compuesto que tiene una pirimidina y un grupo isopropoxi como el que aquí se reivindica. Por el contrario, las enseñanzas del arte previo motivan a la persona medianamente versada en la materia a producir compuestos estructuralmente diferentes. Así, la estructura del compuesto de la presente invención no se encuentra sugerida por ninguna enseñanza del arte previo.

3.3. a- La SIC pretende desestimar las diferencias estructurales entre los compuestos ilustrados en D1 y D2 y los compuestos de la presente invención, sin prestar la debida

importancia a la comparación estructural y dándole más crédito a supuestos no fundamentados en el arte previo. Particularmente, la SIC afirma:

“Es posible concluir con certeza que los derivados de pirazol de Fórmula (I) que presentan un sustituyente aromático heterocíclico sustituido por flúor constituyen una serie alternativa de inhibidores tirosin quinasas que no presentan un efecto técnico inesperado en términos de CI_{50} (en el rango μM) y que existía suficiente sugerencia o motivación para incluir un halógeno como sustituyente del anillo aromático que se encuentra en la posición 1 del grupo etilo, por lo que su diseño no representa un salto considerable en la regla técnica y por tanto no cumple con el requisito de nivel inventivo”

b- Es preocupante la afirmación del Despacho en cuanto a “que existía suficiente sugerencia o motivación” para proponer y sintetizar el compuesto de la invención. Aquí vale la pena preguntarse ¿qué considera la SIC como suficiente sugerencia o motivación? ¿Encontrar elementos aislados en el estado de la técnica y combinarlos arbitrariamente es considerado por la SIC como suficiente sugerencia?

En el presente caso, la selección particular los sustituyentes que constituyen la estructura del compuesto reclamado no es motivada por el arte previo, pues como se ha repetido, la materia ilustrada en D1 y D2 sólo permitiría a la persona medianamente versada en la materia desarrollar compuestos estructuralmente diferentes al aquí reclamado. De hecho, la pregunta que surge a partir del análisis de la SIC es ¿por qué la persona medianamente versada en la materia seleccionaría particularmente el grupo isopropoxi o el grupo pirimidina o haría una unión directa entre el pirazol y el imidazo[4,5-b]piridin? ¿a partir de qué enseñanza de D1 o D2 la persona medianamente versada en la materia seleccionaría los compuestos aquí reclamados si la mayoría de las enseñanzas de D1 y D2 sugieren otras características?

Si la SIC hubiera realizado un análisis como el realizado anteriormente, sobre hechos concretos y técnicos de las divulgaciones del arte previo así como de su actividad, habría concluido que la selección de la presente invención no solo es novedosa, sino que no podía ser motivada por el arte previo, como tampoco los efectos farmacológicos derivados de la misma, por lo que también reviste nivel inventivo.



Sin embargo, la SIC realiza un análisis en retrospectiva, y aplica un estándar de “posibilidad de alcanzar” que hace inviable el sistema de patentes pues ninguna invención sería entonces susceptible de patentarse. Sin embargo, el análisis de nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues el compuesto de la invención de hecho existe. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia habría combinado las enseñanzas de D1 y D2 motivada por alguna enseñanzas específicas en D1 o D2, no simplemente un deseo de modificar moléculas de manera arbitraria y caprichosa. En el mejor de los casos, la persona medianamente versada en la materia habría encontrado en D1 y D2 una invitación para probar y usar herramientas conocidas en el arte para investigar la existencia de otros compuestos que pudieran presentar propiedades mejoradas, y sin embargo, ni combinando los elementos estructurales allí divulgados, se llegaría inequívocamente a la presente invención como se demostró anteriormente.

De hecho, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones que menciona la SIC en la Resolución aquí recurrida sería como efectivamente lo hizo el Despacho: con el beneficio de conocer ya la invención aquí reclamada. Dicho de otra manera, la única enseñanza que existe para modificar las moléculas divulgadas en D1 y D2 para llegar al único compuesto aquí reclamado en esta solicitud, es precisamente la presente solicitud. Este tipo de análisis es conocido en la doctrina y jurisprudencia internacional como análisis en retrospectiva o “hindsight”, el cual se proscribe en el Manual Andino de Patentes (MAP), conforme al cual “...la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador 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”⁴ (mi subrayado).

Como bien se reconoce en la doctrina y jurisprudencia internacional, 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

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

13

su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, incertidumbre, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En conclusión, la selección particular del compuesto de la presente invención no solo no es motivada por el arte previo citado, sino que i) se aleja de los compuestos ilustrados en D1, y ii) si la persona medianamente versada en la materia siguiera tales enseñanzas produciría compuestos diferentes estructuralmente a los aquí reclamados. Así, a todas luces la presente solicitud cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

3.4 a- i) En relación con mis argumentos presentados en mi respuesta al único examen de fondo, la SIC señala lo siguiente:

“el Ejemplo 21 de D1 enseña el compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina, en el cual el anillo C corresponde a un grupo piridina, por lo que el compuesto reclamado en la presente solicitud solamente difiere de D1 en la modificación de un átomo de carbono por un átomo de nitrógeno en el anillo sustituyente del carbono 1 del grupo etilo, átomos que se consideran bioisósteros trivalentes y que por tanto conservan la distribución electrónica y la capacidad de unión de puentes de hidrógeno en la molécula, así mismo, la modificación de un sustituyente hidrógeno por un átomo de flúor, no resulta inventiva ya que dichos átomos se consideran grupos bioisósteros no clásicos”

ii) En respuesta a lo anterior, me permito llamar la atención sobre la página 5 del Capítulo Descriptivo en donde se establece que “se cree que los compuestos de Fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables de estos, poseen eficacia y propiedades metabólicas y/o farmacodinámicas beneficiosas”. Por lo tanto vale la pena resaltar que el problema que pretende resolver la presente invención es el suministro de compuestos eficaces y que presenten propiedades metabólicas y/o farmacodinámicas beneficiosas.

Además, con el ánimo de mostrar mayor evidencia sobre el nivel inventivo del compuesto aquí reclamado, me permito llamar la atención del Despacho sobre el siguiente estudio experimental, en el cual el compuesto del Ejemplo 6 aquí reclamado y el Ejemplo 21 de D1 se pusieron a prueba en un ensayo de estabilidad metabólica microsomal, lo cual evidencia los efectos sorprendentes e inesperados del compuesto N-[(1S)-1-(5-fluoropirimidin-2-il)etil]-3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina.

19

Vale la pena mencionar que el ensayo de estabilidad metabólica microsomal es una técnica conocida que puede ser utilizada para evaluar la propensión de un compuesto a ser metabolizado por las enzimas microsomaes de ciertas especies. En este caso, se utilizaron enzimas microsomaes hepáticas de humano y de rata. Dicho ensayo mide la desaparición dependiente del tiempo del compuesto a una concentración de 2 µM, el cual se incubó en 0.5mg/ml de microsomas (Proveedor: BD Biosciences) y en 1 µM de β-nicotinamida adenina dinucleótido 2'-fosfato, es decir, NADPH (Proveedor: Sigma). Las mediciones se realizaron en el transcurso de 30 minutos después de la adición de NADPH, lo cual da inicio a la reacción. Posteriormente, alícuotas de la reacción se tomaron a 0, 5, 10, 20 y 30 minutos y la reacción se detuvo utilizando tres veces acetonitrilo que contiene ácido fórmico al 0,05% y con 62.5ng/mL de carbutamida como patrón interno, lo cual fue analizado mediante Cromatografía líquida-Espectrometría de Masas/Espectrometría de Masas. La incubación se realizó en un sistema de automatización TECAN Evo. Los resultados se reportaron como aclaramiento intrínseco del compuesto (Clint, en µL/min/mg proteína), como se muestra a continuación:

	Estabilidad microsomal humana Clint (µL/min/kg)	Estabilidad microsomal en ratas Clint (µL/min/kg)
Ejemplo 6 de la presente solicitud	29	56
Ejemplo 21 de D1	>100	>120

Como se desprende de la Tabla anterior, los resultados muestran que el Ejemplo 6 aquí reclamado evidencia no sólo una **buena actividad como un inhibidor de Trk**, sino también **una menor tasa de metabolización** que el Ejemplo 21 de D1, cuando se someten a las enzimas microsomaes hepáticas tanto humanos y de rata, lo cual evidentemente no se encuentra sugerido es predecible a partir de D1, a diferencia de lo que afirma subjetivamente el Despacho.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero que la presente invención cumple con el criterio de la SIC, expresado en su Instructivo para el Examen de de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, cuando menciona que “una invención de selección [...] que se considera nueva, tiene nivel inventivo si todos los compuestos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica sorprendente no descrita en el estado de la técnica y además inesperada”. Más adelante señala que “si el solicitante aporta datos comparativos, se aceptarán como evidencia experimental

de que los compuestos de la selección tienen ventajas respecto a los conocidos en el estado de la técnica.”⁵

Así las cosas, con los datos comparativos presentados anteriormente, se evidencia con total certeza el salto que presenta el compuesto aquí reclamado en comparación con el compuesto más cercano en el estado de la técnica, por tal razón su nivel inventivo debe ser reconocido.

b- i) La SIC además argumenta lo siguiente:

“D1 y D2 divulgan que todos los compuestos divulgados presentan una CI_{50} en el rango de 0.01 a 10 μM , por tanto existe una **indicación inequívoca** de la actividad inhibidora de tirosin quinasas de dichos compuestos, por lo que **la disminución en un logaritmo de la CI_{50} en el mismo experimento no proporciona un efecto técnico inesperado**, más aún si tiene en cuenta que solamente realizando dos modificaciones bioisostéricas a partir del compuesto 3-(5-isopropoxi-1H-pirazol-3-il)-N-((S)-1-piridin-2-il)etil)-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-amina divulgado en D1 se llega al compuesto aquí reivindicado, el cual presenta **la misma actividad farmacológica** como inhibidor de tirosin quinasas con **una CI_{50} en el rango μM** , tal como los compuestos de D1 y D2” (mi subrayado, mi negrita)

ii) En respuesta a lo anterior, y como ya lo mencioné anteriormente, la Reivindicación 1 reclama específicamente el Ejemplo 6 de la presente solicitud. Por tal razón, en la Tabla de la página 33 del Capítulo Descriptivo, se aprecia que la CI_{50} del Ejemplo 6 es de **0.003 μM** , lo cual evidencia claramente que el compuesto es un inhibidor de la Trk altamente activo y se compara favorablemente con los valores típicos presentados en D1 en la página 80.

Ahora bien, resulta preocupante la posición del Despacho, en cuanto a las afirmaciones que realiza sobre la actividad farmacológica del compuesto aquí reclamado. Según el Despacho, “la disminución en un logaritmo de la CI_{50} en el mismo experimento no proporciona un efecto técnico inesperado”. En este punto me permito preguntar, **¿si una reducción del 30% en la CI_{50} de los compuestos de D1 no es un efecto técnico inesperado, entonces qué porcentaje lo sería? ¿Qué porcentaje de reducción de la CI_{50} necesita la SIC para considerar que un**

⁵ Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 3.5.5.3. (disponible electrónicamente en http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-106.pdf)

compuesto tiene un efecto técnico inesperado? ¿Existe una política cuantitativa en la SIC para determinar que tanto “nivel inventivo” tiene determinado compuesto? En este punto solicito respetuosamente que el Despacho conteste cada una de mis preguntas.

Es decir, la SIC pretende desvirtuar la contundente información farmacológica respecto a la actividad específica inhibitoria del compuesto de la presente invención mediante análisis acomodados de la información en D1. La SIC no puede fundamentar sus objeciones sobre la actividad de los compuestos de la presente invención a partir de un análisis de datos especulativo. Es decir, las conclusiones a las que debe llegar la SIC a partir de la comparación de datos y actividades farmacológicas debe ser basado en hechos reales y concretos. En el presente caso, no existe razón técnica alguna proveniente de un análisis concienzudo de los datos presentados en D1 que le permita a la persona medianamente versada en la materia esperar razonablemente que un grupo pirimidin y un grupo isopropoxi (no motivadas ni sugeridas por D1) presentarían una mayor actividad inhibitoria sobre Trk y además que presentarían propiedades metabólicas favorables.

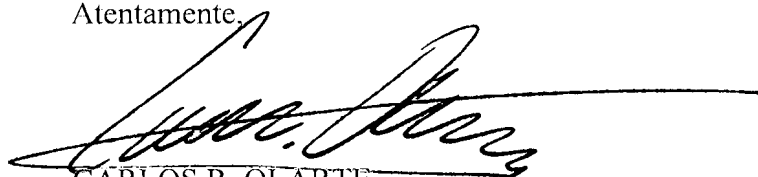
A todas luces, la actividad del compuesto de la presente invención es sorprendente e inesperada a partir de la información relacionada con los compuestos del arte previo, por lo que de acuerdo con los lineamientos establecidos por la misma SIC en su Instructivo su nivel inventivo debe ser reconocido.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



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