

698
706

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-122695-00014-0000

Ex. 104 2009-12-31 12:28:59 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Fol. 11 PATENTADO Lvg. 379 PASLNACIONALII
Art. 412 REPOSICIÓN SRLECU Folios 10

Re: Expediente No. 04.122.695

**Solicitud de patente de invención titulada: "PROFARMACOS DE
AMINOÁCIDOS EXCITADORES."**

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY.

N.Ref.: P2004/000142.

RECURSO DE REPOSICIÓN

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, por medio del presente escrito, 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. 62203, notificada por edicto desfijado el 23 de diciembre de 2009.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente correspondiente a este expediente contiene un Capítulo Reivindicatorio con 3 reivindicaciones que fue radicado el 4 de marzo de 2009, en respuesta al segundo estudio de fondo expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) el 5 de diciembre de 2008. Según la Resolución No. 62203, ninguna de la reivindicaciones de dicho Capítulo cumple con el requisito de nivel inventivo.

RECEIVED
JAN 10 1964
U.S. DEPT. OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION
WASHINGTON, D.C.



OBJETO DEL RECURSO

Solicito que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Respetuosamente procedo a exponer las motivaciones que considero desvirtúan la posición de ese Despacho y que obligan a revocar la resolución recurrida.

3.1 a- El Despacho insiste en que la patente US 5,688.826 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente solicitud. El Despacho argumenta nuevamente que la única diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente invención, es el grupo aminoacilo en la posición 4 del núcleo bicíclico de los compuestos reivindicados, y que tal diferencia no es suficiente para brindarle nivel inventivo a los compuestos reclamados. El Despacho, sin dar razón alguna, ignora completamente los datos presentados en respuesta al segundo examen de fondo y afirma que la presente invención simplemente proporciona compuestos que son convertidos a la forma activa de la molécula, cuya mayor biodisponibilidad no resulta sorprendente, en tanto que – y a aquí viene la afirmación categórica – todos los profármacos son diseñados precisamente con el propósito de incrementar la biodisponibilidad de moléculas activas conocidas. Adicionalmente, el Examinador señala que el desarrollo de profármacos, es una actividad rutinaria en el campo farmacéutico. Con lo anterior, el Despacho concluye que NINGÚN profármaco sería patentable.

El Despacho también argumenta que aunque D1 no revela el grupo aminoacilo de los profármacos reclamados, una persona versada en la materia sabe que la conversión de una molécula activa en su profármaco resulta en una biodisponibilidad aumentada.

Finalmente, el Despacho estima que la Descripción no contiene evidencia de la conversión del profármaco reivindicado al fármaco activo, puesto que los ensayos biológicos fueron efectuados únicamente con los compuestos de los Ejemplos 1 y 14.

b- i) En primer lugar, solicito respetuosamente al Despacho que el presente recurso de reposición sea revisado por un Examinador diferente a aquel

13 FEB 1968
NOTED



700
708

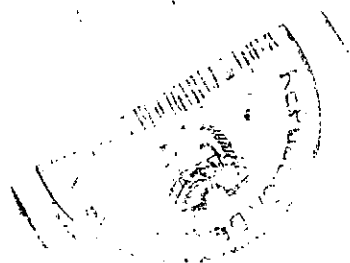
que emitió los conceptos técnicos previos. Esto permitirá contar con una segunda opinión acerca de la patentabilidad de la presente invención y confirmar si la posición expresada en la resolución recurrida (ningún profármaco es patentable) es la posición de un solo Examinador, o es la posición colegiada del Despacho. Como lo demostraré más adelante, la posición expresada en la resolución recurrida va en contravía del actuar normal de la SIC, en donde históricamente los profármacos son entendidos y evaluados como compuestos, estructuralmente diferentes al fármaco, que por ende siempre que sean novedosos e inventivos pueden gozar del privilegio de patente.

ii) Ahora bien, en cuanto al nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud, debo señalar nuevamente que D1 jamás sugiere efectuar sustitución alguna en la posición 4 del anillo biciclo[3.1.0]hexano, ni mucho menos incluir precisamente un derivado aminoacilo en dicha posición, específicamente el grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil, todo con la expectativa clara de lograr una potencia in vivo aumentada y una mayor biodisponibilidad oral. Es decir, no hay indicación alguna en D1 que hubiese guiado a la persona versada en el arte a (i) preferir el sustituyente reclamado versus otros posible sustituyentes y (ii) hacer tal sustitución precisamente en la posición elegida versus otras posiciones posibles.

En este punto resulta imperativo señalar la falta que comete el Despacho cuando, a pesar de reconocer que el grupo aminoacilo de los profármacos reclamados no había sido revelado o sugerido en D1, decide que dicha estructura particular no es inventiva, sin proporcionar evidencia para desvirtuar los argumentos y pruebas contundentes que el solicitante proporcionó demostrando plenamente unos resultados absolutamente sorprendentes e inesperados. En particular:

- El Despacho nunca proporciona evidencia del uso del grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil como grupo de elección en el diseño de profármacos al ser incluido en la estructura de moléculas activas;
- El Despacho jamás presenta evidencia que demuestre que la inclusión de un grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil en alguna posición particular de cualquier núcleo activo conllevaría a un aumento drástico de la biodisponibilidad.

Así las cosas, no es valido limitarse a expresar de manera subjetiva y categórica que el desarrollo de cualquier profármaco, independientemente de los elementos estructurales que



701
709

NOTARIA (E)
BOGOTÁ, D.C.

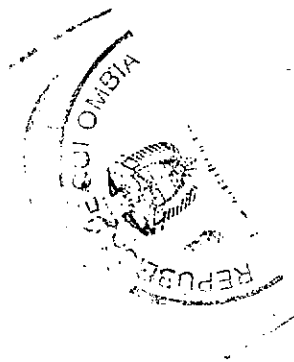
contenga, necesariamente conllevaría a una mejora en la biodisponibilidad del fármaco en el cual se basa. De hecho, muchas modificaciones estructurales efectuadas sobre moléculas activas resultan en parámetros farmacocinéticos menos favorables. Y que no le quepa duda al Despacho: es a la administración a la que le compete **PROBAR** su afirmación categórica.

iii) Nuevamente, me permito llamar la atención sobre los ensayos comparativos presentados en respuesta al segundo examen de fondo e ignorados sin fundamento legal alguno, donde se demuestra que el profármaco objeto de la presente invención (LY214023.H₂O) exhibe una biodisponibilidad oral sorprendentemente mayor a la del fármaco divulgado en D1, no sustituido en la posición 4 del anillo biciclo[3.1.0]hexano (LY404039).¹

Adicionalmente, considero que el Despacho se equivoca al asegurar que la presente solicitud no demuestra que el profármaco reivindicado (Ejemplo 5: LY2140023.H₂O) se convierte en el compuesto activo, tal como sucede con los Ejemplos 1 y 14. De hecho, como lo reitero a continuación, la presente solicitud contiene más evidencia experimental respecto del funcionamiento del profármaco de la invención (Ejemplo 5: LY2140023.H₂O) que respecto de los compuestos de los Ejemplos 1 y 14 (no reclamados en la presente solicitud).

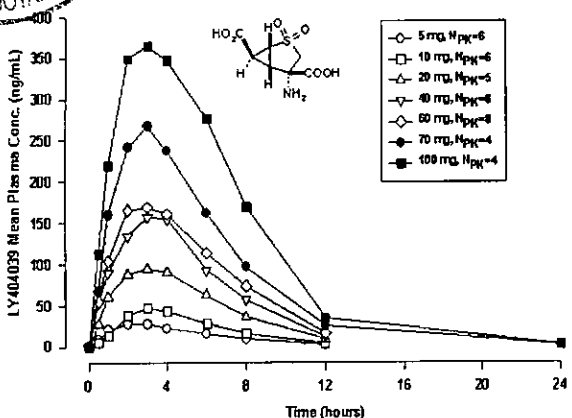
En respuesta al segundo examen de fondo el solicitante presentó datos comparativos que enseñan que el profármaco objeto de la presente invención (LY214023.H₂O) proporciona una biodisponibilidad oral sorprendentemente mayor a la del fármaco de interés (LY404039). Así, la siguiente Gráfica 1 ilustra la concentración plasmática alcanzada tanto del profármaco objeto de la presente invención (LY214023.H₂O), como del fármaco de interés (LY404039), luego de una única administración oral del profármaco:

¹ Me permito anotar que el Manual Andino de Patentes establece claramente en su sección 10.7 que ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas en forma de argumentos o documentos, por ejemplo mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico.

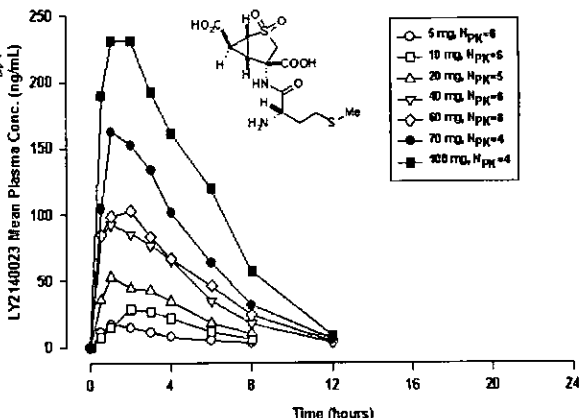


702
710

Time-Course for LY404039 in Plasma
Following Single Oral Doses of LY2140023-H₂O



Time-Course for LY2140023 H₂O in Plasma
Following Single Oral Doses of LY2140023-H₂O



Gráfica 1

En la Gráfica 2 a continuación, al lado derecho, también se puede apreciar fácilmente, tras la administración por vía oral de una pequeña dosis del profármaco de la invención (equivalente a 60 mg de la molécula del fármaco), se alcanza una concentración máxima en plasma (C_{max}) de la molécula activa igual a **350 ng/mL**. Por el contrario, observando el lado izquierdo de la Gráfica 2, cuando se administra el fármaco no modificado, en igual dosis de 60 mg, solo se alcanza una concentración en plasma de aproximadamente **20 ng/**. Incluso, con la administración de 200mg del fármaco no modificado, la C_{max} alcanzada es solamente de 60 ng/mL. Es decir, la concentración máxima en plasma del fármaco se aumenta aproximadamente **17 veces**, cuando se administra el profármaco de la presente invención.

• Approximate 17-fold increase in LY404039 mean plasma C_{max} with prodrug

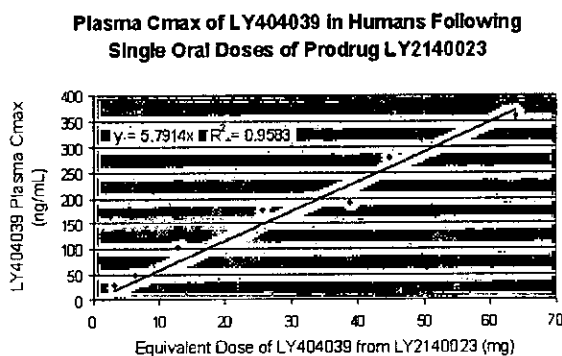
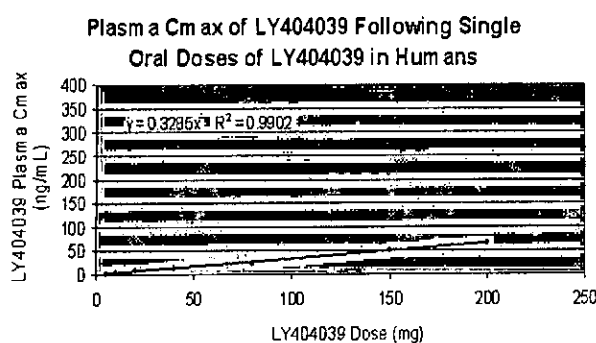


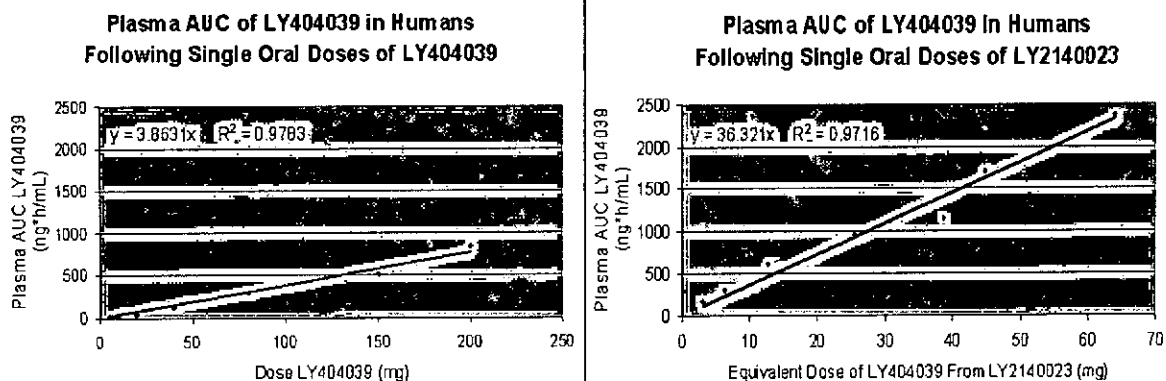
Gráfico 2

De manera similar, la siguiente Gráfica 3 (Área Bajo la Curva (AUC) vs Dosis) muestra que la cantidad de la molécula activa que llega al plasma es **10 veces** mayor cuando se administra el profármaco, que cuando se administra el fármaco no modificado. Concretamente, cuando se administra el profármaco en una dosis equivalente a 60mg de fármaco, el AUC es aproximadamente de 2100 ng.h/mL, mientras que cuando se administra el fármaco el valor de AUC es solamente de 20 ng.h/mL:



711
703

- Approximate 10-fold increase in LY404039 mean plasma AUC with prodrug



Gráfica 3

En conclusión, nada en D1 sugiere que incluir un grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil en la posición 4 del anillo biciclo [3.1.0]hexano exhibiría una biodisponibilidad oral significativamente incrementada en comparación con el fármaco no modificado. Así las cosas, sólo hasta que se desarrolló la labor investigativa descrita en la presente solicitud, se logró una molécula con las características ofrecidas. De hecho, aún así existieran elementos en el arte previo que permitieran seleccionar un grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil como estructura de elección en el diseño de profármacos, no hay enseñanzas en el arte que indiquen en que posición del anillo biciclo [3.1.0]hexano debería incluirse tal modificación. Y aún si uno dijera que existían estas posibilidades, no existía expectativa o garantía alguna de los resultados ventajosos obtenidos. Lo anterior significa que la presente invención fue posible solamente como resultado de una ardua tarea investigativa, que de ninguna manera se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

iv) Finalmente, aun cuando el Despacho argumente que el desarrollo de profármacos de un compuesto activo resulta derivado del estado del arte, debe recordarse que es la administración la que tiene la carga de la prueba para demostrar por qué la materia reivindicada, que supera de manera inesperada problemas persistentes en el estado de la técnica, no presenta altura inventiva. Según la aproximación del Examinador, es claro que después de desarrollar un profármaco con las propiedades deseadas, el mismo resulta obvio después de preparado. Sin embargo, el análisis en retrospectiva como el anterior, o tipo “hindsight”, debe evitarse estrictamente en el análisis de patentabilidad de una invención, ya que, en el presente caso, antes que la invención fuera desarrollada, el arte previo existente no se enfocaba ni conducía a la obtención de un profármaco con un grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil en la posición 4 del anillo biciclo[3.1.0]hexano y que exhibiese



712
204
X



un incremento en la biodisponibilidad de 17 veces y en el área bajo la curva en más de 10 veces.

Con el fin de ilustrar el alcance e interpretación que ha debido aplicar el Examinador al criterio de nivel inventivo, vale la pena observar las disposiciones relacionadas que se encuentran en el Manual Andino de Patentes:

“La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué cantidad de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias (mi subrayado) ²”

“El Examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica.”(mi subrayado y negrilla) ³.

“Para juzgar si la invención definida por las Reivindicaciones realmente se deriva de manera evidente del estado de la técnica hay que determinar si carece de nivel inventivo cuando se consideran las diferencias entre ésta y el estado de la técnica más cercano. El Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica” (mi subrayado y negrilla) ⁴.

“En resumen el Examinador debe plantearse las siguientes preguntas:

- ¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- ¿de resolverlo en la forma que se reivindica?;
- ¿de prever el resultado?

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo” ⁵. (mi subrayado)

Además, el Despacho parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1, página 76.

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1, página 76.

⁴ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1, página 77.

⁵ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 10.1, página 78.



705
713

biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente "...aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...", pero que "...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso."⁶

v) Finalmente, solicito respetuosamente al Despacho explicar cuáles son los parámetros para establecer que una modificación estructural no alcanza el nivel inventivo suficiente para acceder al privilegio de patente, sin contar con documentos que sugieran dicha modificación particular; esto es, para el presente caso, solicito que la SIC me proporcione el sustento legal y técnico en el que se basa para argumentar que la modificación de la posición 4 del anillo biciclo[3.1.0]hexano mediante la inclusión de un grupo aminoacilo no es inventiva, y que obtener una concentración plasmática 17 veces mayor y un Área Bajo la Curva (AUC) 10 veces mayor, sería derivable del arte previo.

3.2. Una vez más 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: Algeria, Pakistan, Singapur, Sur Africa, Ucrania, Estados Unidos, Europa (junto con 31 países independientes), China y Nueva Zelanda.

En cuanto a nivel inventivo se refiere, llamo respetuosamente la atención de ese Despacho a la definición de dicho requerimiento realizado por algunas de las oficinas extranjeras que resultan relevantes en el presente caso. Por ejemplo, la legislación estadounidense dispone que una patente no debe ser otorgada para una invención que aunque resulte novedosa, se base en diferencias que sean obvias para una persona versada en la materia.⁷ La legislación china define que el nivel inventivo se presenta cuando una invención comparada con la tecnología existente presenta características notables y un progreso evidente.⁸ La

⁶ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

⁷ US Patent Laws. TITLE 35 - PART II - CHAPTER 10 > § 103.

(http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/documents/appx1_35_U_S_C_103.htm#usc35s103)

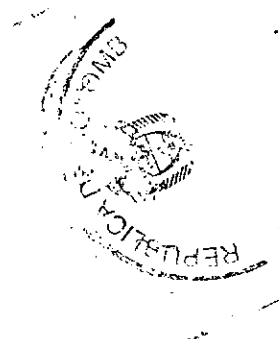
Conditions for patentability; non-obvious subject matter. A patent may not be obtained though the invention is not identically disclosed or described as set forth in section 102 of this title, if the differences between the subject matter sought to be patented and the prior art are such that the subject matter as a whole would have been obvious at the time the invention was made to a person having ordinary skill in the art to which said subject matter pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.

⁸ Patent Law of the People's Republic of China

(http://www.sipo.gov.cn/sipo_English/flfg/zlflfg/200203/t20020327_33872.htm)

Article 22. Any invention or utility model for which patent right may be granted must possess novelty, inventiveness and practical applicability.

Novelty means that, before the date of filing, no identical invention or utility model has been publicly disclosed in publications in the country or abroad or has been publicly used or made known to the public by any other means in the country, nor has any other person filed previously with the Patent Administration Department Under the State Council an application which described the identical invention or utility model and was published after the said date of filing.



706
714

legislación de Singapur establece que una invención se considera que tiene nivel inventivo si no resulta obvia para una persona versada en el arte.⁹ La legislación taiwanesa establece que una patente aún puede no ser concedida si utiliza tecnología convencional o conocimientos anteriores y puede ser fácilmente llevada a cabo por personas versadas en el arte.¹⁰ La legislación de Nueva Zelanda establece que una invención no debe ser obvia comparada con lo que es conocido, la invención debe involucrar algo más de lo que sería obvio para alguien con buen conocimiento y habilidades en el campo técnico.¹¹

Ahora bien, el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.¹²

Así entonces, la evaluación del requisito de nivel inventivo es claramente equivalente entre las legislaciones ejemplificadas anteriormente y la legislación colombiana, por lo que resulta a todas luces inconsecuente e incoherente que en muchas otras jurisdicciones se acepte el carácter inventivo de la invención reivindicada, pero en la colombiana, aunque conceptualmente el significado sea el mismo, se niegue, por lo de más basándose en premisas subjetivas, tal como lo demostré anteriormente.

De nuevo, aunque 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, es completamente cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para

Inventiveness means that, as compared with the technology existing before the date of filing, the invention has prominent substantive features and represents a notable progress and that the utility model has substantive features and represents progress.

Practical applicability means that the invention or utility model can be made or used and can produce effective results.

⁹ Singapur, PATENTS ACT (CHAPTER 221)

Inventive step: 15. An invention shall be taken to involve an inventive step if it is not obvious to a person skilled in the art, having regard to any matter which forms part of the state of the art by virtue only of section 14 (2) and without having regard to section 14 (3). <http://statutes.agc.gov.sg/>

¹⁰ Taiwan Patent Law. Chapter 11, Invention Patent, Article 20: An invention (...) shall still not be granted an invention patent under this law if it utilizes conventional technology or knowledge known prior to applying for patent, and can be easily accomplished by persons skilled in the art. <http://www.tppo.com.tw/taiwan-patent-law.htm>

¹¹ INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF NEW ZEALAND. Information Library. 01 Patents. 1

Introduction to Patents <http://www.iponz.govt.nz/pls/web/dbssiten.main>

¹² Artículo 18.- Decisión 486: Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

REPU
1000

707
715

determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

NOTARIA 46-BOGOTÁ

Así las cosas, **solicito respetuosamente a ese despacho** pronunciarse claramente sobre los hechos y elementos concluyentes que conducen a la SIC a evaluar el nivel inventivo de una manera diferente a la realizada por ejemplo por las oficinas de Algeria, Pakistan, Singapur, Sur Africa, Ucrania, y Estados Unidos, Europa (junto con 31 países independientes), China y Nueva Zelanda. No se entiende cómo pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria, aunque la legislación que define el requisito de nivel inventivo sea equivalente entre todas estas jurisdicciones.

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 (en particular, los puntos 3.1 y 3.2) 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 Diagonal 34 N° 5 – 28 de Bogotá.

Atentamente,

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

RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO
EL ANTERIOR ESCRITOR

EL ANTERIOR ES CORREGIR

THE UNITED STATES OF AMERICA
DEPARTMENT OF JUSTICE
FEDERAL BUREAU OF INVESTIGATION

EL ANTERIOR ESCRITO POR
Industria y Comercio
Calas Oban

Calas Obaf

7 I.P.
1. IDIR-77
2. IDIR-77
3. IDIR-77
4. IDIR-77
5. IDIR-77
6. IDIR-77
7. IDIR-77
8. IDIR-77
9. IDIR-77
10. IDIR-77
11. IDIR-77
12. IDIR-77
13. IDIR-77
14. IDIR-77
15. IDIR-77
16. IDIR-77
17. IDIR-77
18. IDIR-77
19. IDIR-77
20. IDIR-77
21. IDIR-77
22. IDIR-77
23. IDIR-77
24. IDIR-77
25. IDIR-77
26. IDIR-77
27. IDIR-77
28. IDIR-77
29. IDIR-77
30. IDIR-77
31. IDIR-77
32. IDIR-77
33. IDIR-77
34. IDIR-77
35. IDIR-77
36. IDIR-77
37. IDIR-77
38. IDIR-77
39. IDIR-77
40. IDIR-77
41. IDIR-77
42. IDIR-77
43. IDIR-77
44. IDIR-77
45. IDIR-77
46. IDIR-77
47. IDIR-77
48. IDIR-77
49. IDIR-77
50. IDIR-77
51. IDIR-77
52. IDIR-77
53. IDIR-77
54. IDIR-77
55. IDIR-77
56. IDIR-77
57. IDIR-77
58. IDIR-77
59. IDIR-77
60. IDIR-77
61. IDIR-77
62. IDIR-77
63. IDIR-77
64. IDIR-77
65. IDIR-77
66. IDIR-77
67. IDIR-77
68. IDIR-77
69. IDIR-77
70. IDIR-77
71. IDIR-77
72. IDIR-77
73. IDIR-77
74. IDIR-77
75. IDIR-77
76. IDIR-77
77. IDIR-77
78. IDIR-77
79. IDIR-77
80. IDIR-77
81. IDIR-77
82. IDIR-77
83. IDIR-77
84. IDIR-77
85. IDIR-77
86. IDIR-77
87. IDIR-77
88. IDIR-77
89. IDIR-77
90. IDIR-77
91. IDIR-77
92. IDIR-77
93. IDIR-77
94. IDIR-77
95. IDIR-77
96. IDIR-77
97. IDIR-77
98. IDIR-77
99. IDIR-77
100. IDIR-77

Sp 1074295

191 DIC 2009
 ALFONSO T. GONZALEZ DEL VALLE
 NOTARIA PUBLICA A.S. 1917
 REPUBLICA DE COLOMBIA
 BOGOTA D.C.

[illegible]

A circular postmark from Columbia, South Carolina, dated May 1964. The text "COLUMBIA" is at the top, "S.C." is at the bottom, and "MAY 1964" is in the center. A large, stylized handwritten "R" is superimposed over the date. The words "AIR MAIL" are faintly visible on the left side of the circle.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

2020
Bogotá D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE
Apoderado

ASUNTO	Radicación	04122695
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	719

TÍTULO "Profármacos de compuestos moduladores del receptor de glutamato metabotrópico sustituido con el derivado aminoacídico 4-metiltio-2-aminobutanoil"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 183 a 383 y 440 a 637, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 688 y los argumentos del solicitante.

Objeto de la Invención

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de de compuestos útiles para trastornos neurológicos y psiquiátricos que mejoren la potencia in vivo del compuesto precursor respectivo y produzcan mayor exposición oral del precursor con mayor biodisponibilidad oral.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona profármacos de aminoácidos sintéticos para el tratamiento de trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que *"en cuanto al nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud, debo señalar nuevamente que D1 jamás sugiere efectuar sustitución alguna en la posición 4 del anillo biciclo [3.1.0] hexano, ni mucho menos incluir precisamente un derivado aminoacilo en dicha posición, específicamente el grupo 4-metiltio-2-aminobutanoil, todo con la expectativa*

clara de lograr una potencia in vivo aumentada y una mayor biodisponibilidad oral. Es decir, no hay indicación alguna en D1 que hubiese guiado a la persona versada en el arte a (i) preferir el sustituyentes reclamado versus otros posibles sustituyentes y (ii) hacer tal sustitución precisamente en la posición elegida versus otras posiciones posibles".

Se aclara al solicitante que si bien D1 no divulga dicha sustitución en el compuesto reivindicado, esta dentro de la práctica rutinaria de laboratorio para un experto medio en la materia realizar los ensayos necesarios para lograr transformar un fármaco en su profármaco, por lo tanto no era necesario que D1 enseñara como lograr la transformación ya que el experto medio en la materia estaba motivado a lograr aumentar tanto la potencia in vivo como la biodisponibilidad teniendo presente que de forma obvia lograría este objetivo mediante un profármaco del compuesto.

2. *Afirma el solicitante que "me permito llamar la atención sobre los ensayos comparativos presentados en respuesta al segundo examen de fondo e ignorados sin fundamento legal alguno, donde se demuestra que el profármaco objeto de la presente invención (LY214023.H2O) exhibe una biodisponibilidad oral sorprendentemente mayor a la del fármaco divulgado en D1, no sustituido en la posición 4 del anillo biciclo [3.1.0] hexano (LY404039). Adicionalmente, considero que el Despacho se equivoca al asegurar que la presente solicitud no demuestra que el profármaco reivindicado (Ejemplo 5: LY2140023.H2O) que respecto de los compuestos de los Ejemplos 1 y 14 (no reclamados en la presente solicitud).*

Se aclara al solicitante que el capítulo descriptivo no contiene mas datos que el hecho de confirmar que los ejemplos 1 y 14 tienen en efecto la actividad predicha. Ahora bien, de otro lado los ensayos comparativos presentados no fueron ignorados, ya que no son relevantes a la hora de demostrar que el profármaco objeto de la presente invención exhiba un efecto superior al compuesto convencional, ya que si bien estos ensayos muestran que se obtiene el pico de concentración a un tiempo menor (1 hora) la concentración lograda (230 ng/mL) no es una concentración tal que permita afirmar que el profármaco logrado es mejor que el compuesto conocido puesto que este último a pesar de alcanzar la concentración máxima un poco mas tarde (3 horas) logra una concentración mucho mas efectiva (370 ng/mL aproximadamente) que dicho profármaco, tal como puede evidenciarse en la gráfica.

3. *Argumenta el solicitante que "el solicitante presentó datos comparativos que enseñan que el profármaco objeto de la presente invención (LY214023.H2O) proporciona una biodisponibilidad oral sorprendentemente mayor a la del fármaco de interés (LY404039). Así, la siguiente grafica 1 ilustra la concentración plasmática alcanzada tanto del profármaco objeto de la presente invención (LY214023.H2O), como del fármaco de interés (LY404039), luego de una única administración oral del profármaco. En la gráfica 2 a continuación, al lado derecho, también se puede apreciar fácilmente, tras la administración por vía oral de una pequeña dosis del profármaco de la invención (equivalente a 60 mg de la molécula del fármaco), se alcanza una concentración máxima en*



plasma (C_{max}) de la molécula activa igual a 350 ng/mL. Por el contrario, observando el lado izquierdo de la Gráfica 2, cuando se administra el fármaco no modificado, en igual dosis de 60 mg, solo se alcanza una concentración en plasma de aproximadamente 20 ng. Incluso, con la administración de 200 mg del fármaco no modificado, la C_{max} alcanzada es solamente de 60 ng/mL. Es decir, la concentración máxima en plasma del fármaco se aumenta aproximadamente 17 veces, cuando se administra el profármaco de la presente invención. De manera similar, la siguiente Gráfica 3 (Area Bajo la Curva (AUC) vs Dosis) muestra que la cantidad de la molécula activa que llega al plasma es 10 veces mayor cuando se administra el profármaco, que cuando se administra el fármaco no modificado. Concretamente, cuando se administra el profármaco en una dosis equivalente a 60 mg de fármaco, el AUC es aproximadamente de 2100 ng.h/mL, mientras que cuando se administra el fármaco el valor de AUC es solamente de 20 ng.h/mL.

Se aclara al solicitante nuevamente que la Gráfica 1 no demuestra que el profármaco logrado sea inventivo con respecto al compuesto original ya que si bien estos ensayos permiten evidenciar que se obtiene el pico más alto de concentración a un tiempo menor (1 hora) la concentración lograda (230 ng/mL) no es una concentración tal que permita afirmar que el profármaco logrado es mejor que el compuesto conocido puesto que este último a pesar de alcanzar la concentración máxima un poco mas tarde (3 horas) logra una concentración mucho mas efectiva (370 ng/mL aproximadamente) que dicho profármaco. A partir de dicho antecedente, las Graficas 2 y 3 pierden toda relevancia ya que si bien dicho profármaco pueda conseguir una concentración alta en poco tiempo, el efecto final logrado será que el fármaco convencional con respecto al profármaco reivindicado va a lograr una concentración más efectiva aún se demore unos minutos más, tal como lo evidencia el Gráfico 1 que permite comparar tiempos.

Por lo tanto la presente solicitud no tiene nivel inventivo ya que los resultados conseguidos no son relevantes y era obvio para un experto en la materia enfrentado al problema aumentar la biodisponibilidad y conociendo el estado de la técnica convertir un fármaco en profármaco mediante sus labores rutinarias de laboratorio en el área química, ya que un experto medio en la materia sabe de antemano que la administración de una forma profármaco de un compuesto se convierte en el principio activo deseado en el organismo y su biodisponibilidad puede ser incrementada.

4. Sostiene el solicitante que *"en relación con la invención de la presente solicitud, han sido otorgados diversos privilegios de patente a través del mundo entero: Algeria, Pakistan, Singapur, Sur Africa, Ucrania, Estados Unidos, Europa (junto con 31 países independientes), China y Nueva Zelanda.*

Se reitera nuevamente al solicitante que no es visto como válido el argumento de que haya sido otorgada la patente en otro(s) país(es) ya que cada país es responsable de sus propios exámenes de patentabilidad. Esta situación de ninguna manera se puede tomar como pauta para asegurar que una solicitud tiene por obligación que ser concedida en otro país y hacer cumplir de forma forzada con los requisitos o parámetros de patentabilidad de una solicitud y más aún cuando se han mostrado argumentos que demuestran lo contrario. Se recuerda que la concesión de patentes es netamente territorial.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 3, folio 688.

Bogotá D.C., Junio 4 de 2010

CONCEPTO TÉCNICO 2008	DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202087
-----------------------------	-----------------------------------	---------------------------------

2

