

Señor Superintendente
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Trámite : 411
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **13.001.348**
Asunto : Solicitud de patente: **"DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"**

Solicitante : **SANOFI**
Fecha de solicitud : 4 de Enero del 2013

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001348- -00012-0000

Fecha: 2014-11-14 17:05:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 19

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **SANOFI** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **56351** del 23 de Septiembre del 2014, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para **"DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA"** a favor de **SANOFI**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **56351** del 23 de Septiembre del 2014, tiene fecha de publicación listado 30 de Septiembre del 2014, fecha de vencimiento 30 de Octubre del 2014, y fecha del término legal 14 de Noviembre del 2014.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1. Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1. Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA”**

3.2. En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **56351** del 23 de Septiembre del 2014.

3.2.1. 2. Conceder el privilegio de patente de invención para **“DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA”** a favor de **SANOFI**.

V. MODIFICACIÓN DE UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.

En esta oportunidad se presenta ante este Despacho, un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones donde se reclama un compuesto específico, ya que se limitó la materia alrededor del compuesto 10, debidamente

soportado en el capítulo descriptivo y que, además, fue probado como se muestra en el Anexo.

Por lo tanto, los argumentos esgrimidos a continuación con respecto a la patentabilidad de la invención, en los términos del capítulo reivindicatorio modificado, resultan plenamente predicables del capítulo reivindicatorio sobre el cual la patente fue negada. En efecto, la no ampliación de la materia en el nuevo pliego es evidencia suficiente de que el presente recurso controvierte el análisis de patentabilidad efectuado por su Despacho, de tal manera que el presente recurso cumple con los requisitos de ley para su aceptación y trámite.

VI. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

6.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

A pesar de lo anterior y con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple no sólo con el requerimiento de novedad sino también con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- 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”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una

combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

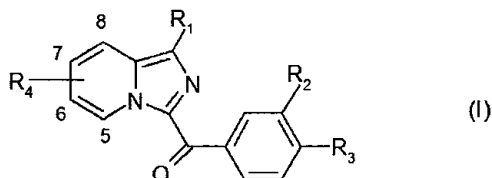
“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]

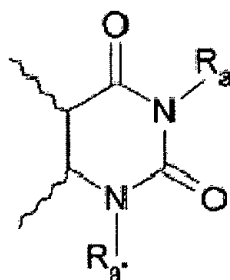
Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

A este respecto, respetuosamente solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

La presente invención revela derivados de imidazopiridina de fórmula (I):



en el que R₂ y R₃ juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a uno de la fórmula (A) a continuación:

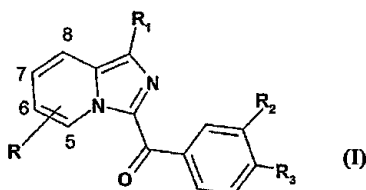


(A)

en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_2 y R_3 y los compuestos particulares de la reivindicación 2.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmula (I).

Por su parte, D1 revela compuestos con la siguiente fórmula:



en donde R_2 y R_3 de fórmula (I) de D1 pueden formar junto con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un ciclo carbonado de 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y otro heteroátomo, como un átomo de oxígeno.

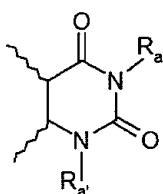
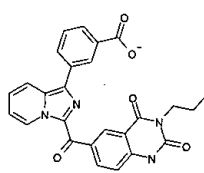
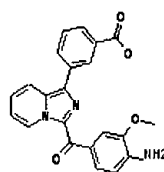
Sin embargo, R_2 y R_3 de fórmula (I) de D1 no pueden formar juntos, de ninguna manera, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros que corresponde a uno de la fórmula (A). Además, los compuestos específicos de acuerdo con la reivindicación 2, no son sugeridas por el documento D1.

La principal diferencia entre la presente invención y D1 se encuentra en el grupo formado por R_2 y R_3 . En la fórmula (I) de acuerdo a la invención R_2 y R_3 , juntos forman un anillo de quinolina o de quinazolina.

Los compuestos, de acuerdo con la invención, resultantes de ésta diferencia presentan una buena actividad como inhibidores de FGFs además de una baja toxicidad (Páginas 93 y 94). La toxicidad del compuesto, de acuerdo a la invención, han sido comparadas con la toxicidad del compuesto descrito en D1.

El test de Ames fue realizado. Éste es un ensayo biológico para evaluar el potencial mutagénico de los compuestos químicos. Una prueba positiva indica que el producto químico es mutagénico y por lo tanto puede actuar como un carcinógeno. El protocolo y los resultados de estas pruebas son explicados en el Anexo adjunto.

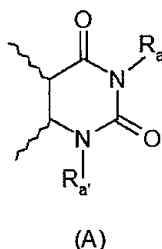
La comparación se realizó entre compuestos estructuralmente cercanos el uno del otro.

Estructura Probada:	Compuesto de la invención	Compuestos de D1 :
R2-R3* forman un grupo de fórmula (A)  (A)	Ej.10: 	Ej. 127: 
Prueba de Ames:	Negativa	Positiva

*De acuerdo con la fórmula (I) de la invención

Las pruebas muestran que la toxicidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención es menor que la de los compuestos de D1. Por lo tanto, ninguno de los documentos citados, tomados individualmente o combinados, ha establecido o sugerido que los compuestos, según la presente invención, presentan una menor toxicidad que los de la técnica anterior.

Por consiguiente, una persona versada en la materia que quiere obtener nuevos inhibidores de FGF que presenten una baja toxicidad, no tendría, ni podía tener, con base a los documentos citados por el señor Examinador, el incentivo para modificar las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención, es decir, proponer derivados de imidazopiridina de fórmula (I) en la que R₂ y R₃ juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 miembros correspondiente a uno de fórmula (A):



Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista del documento D1 del estado de la técnica citado por el Examinador.

Conclusión

El documento D1 no resulta anterioridad válida capaz de afectar la novedad y el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual, por lo que atentamente solicitamos en consideración lo siguiente:

VII. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

Petición principal:

7.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **56351** del 23 de Septiembre del 2014, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

7.2. Que se acepte el nuevo pliego reivindicatorio presentado con este escrito, conformado por 3 reivindicaciones.

7.3. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“DERIVADOS DE IMIDAZOPIRIDINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA”** a favor de **SANOFI**.

VIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

SANOFI.

54, rue La Boétie,
F-75008 Paris,
Francia

IX. ANEXOS

- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones por valor de \$ 128.000.
- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 3 reivindicaciones.
- Anexo de Datos Experimentales.

X. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

mgm
COLO-00751-0841-065-4
COLO-00751-0264-022-3
CPT\CPT\ID-274681\WPCL0751
No. M-2014-274681\CPT

11

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 13.001.348

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 3 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

☐ Modificación al capítulo descriptivo.

☐ Modificación al resumen.

☐ Modificación a los dibujos.

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$128.000.

☐ Poder, si fuere el caso.

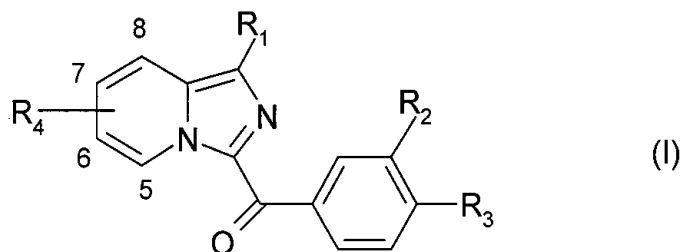
☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

mgm
CPT\CPT\NCA\ID-AF274731\WPCL0751

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

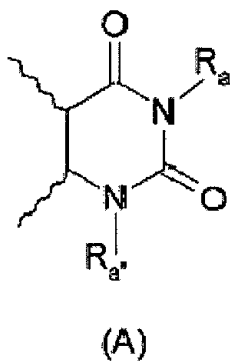
1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

- R_1 representa un grupo fenilo, siendo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de: $-\text{COOR}_5$ y $-\text{CONR}_5\text{R}_6$.

- R_2 y R_3 juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A) a continuación:



en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_2 y R_3 y:

- R_a representa un átomo de hidrógeno o un $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo, $-\text{Alk-C}_5\text{-C}_{10}$ -arilo, $-\text{Alk-O-C}_5\text{-C}_{10}$ -arilo, donde el $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -arilo se sustituye opcionalmente con uno o más átomos de halógeno.

- $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo lineal, ramificado, cíclico o parcialmente cíclico,

- R_4 , ubicado en posición 6, 7 u 8 del núcleo imidazopiridina, representa:

- un átomo de hidrógeno,

- R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo

- Alk representa una cadena $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquileo lineal, ramificada, cíclica o parcialmente cíclica,

opcionalmente en la forma de una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

2. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, elegido entre los compuestos siguientes: ácido 3-{3-[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzoico, ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico, 3-{3[(2,4-dioxo-3-propil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il)carbonil]imidazo[1,5-a]piridin-1-il}benzamida, ácido 3-(3-{[3-(4-fluorobencil)-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6il]carbonil}imidazo[1,5-a]piridin-1-il)benzoico, ácido 3-[3-({3-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-1-propil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-6-il}carbonil)imidazo[1,5-a]piridin-1-il]benzoico, opcionalmente en la forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Composición farmacéutica que contiene como principio activo un derivado de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

CPT\CPTID-274680\WPCL0751

ANEXO

I. Protocolo

1. Introducción

Se ha evaluado el potencial de compuestos ensayados para inducir mutaciones genéticas (mutaciones puntuales) en las cepas de *Salmonella typhimurium* con y sin activación metabólica S9 por homogeneizado de hígado de ratas tratadas previamente con Aroclor (mezcla S9).

Se han llevado a cabo ensayos de Ames II.

La principal diferencia entre el ensayo estándar Ames y Ames II fue el uso de una mezcla de seis cepas diferentes de *Salmonella Typhimurium* (TA7001 a 7006) (es decir, Series A y B en lo sucesivo), cada uno de ellos lleva una diferente mutación de codificación errónea en el operón de histidina que se diseña para revertir únicamente a una de las seis posibles sustituciones de bases. La reversión *a través de* la sustitución de base única para cada cepa se verifica mediante análisis de secuencia de más de 800 reversiones independientes inducidos por una variedad de mutágenos. Las cepas Ames II se pueden combinar y utilizar como una única mezcla, mencionada "*cepas mixtas*", para la detección rápida debido a la complementación mínima entre las 6 cepas. Para la detección de mutaciones de desplazamiento del marco de la cepa de *Salmonella typhimurium* TA98 se ha probado el ensayo Ames II (Flückiger-Isler et al., 2004, Gee et al, 1998) (es decir, la Serie C y D en lo sucesivo).

2. Diseño Experimental

Para el tratamiento sin mezcla S9, se mezcla 2,4 ml de un cultivo nocturno de bacterias (densidad de bacterias ajustado a 600 nm; se necesita extinción de 1,9 a 2,0) con 21,6 ml de medio de exposición (Xenometrix) que contiene limitación de L-histidina. Para el tratamiento con mezcla S9, se utilizan 2,4 ml de cultivo bacteriano, 18 mL de medio de exposición y 3,6 mL de mezcla S9. Estas suspensiones bacterianas se distribuyen luego en placas de 24 pozos (240 µl por pozo).

El artículo de prueba se disuelve y diluye en vehículo (DMSO o agua ultrapura), a concentraciones 25 veces mayores que la concentración final. Luego, para cada concentración probada, se añaden 10 µl de la solución madre a la suspensión bacteriana de 240 µl y las bacterias se incuban durante 90 minutos a 37 ° C.

Después del tratamiento, se añaden 2.8 mL del medio indicador (Xenometrix) en cada pozo y se transfiere en alícuotas de 0,05 mL a sectores de 48 pozos de una placa de microtitulación de 384 pozos. Las placas de microtitulación de 384 pozos se incubaron durante 48 horas a 37 ° C. Para cada concentración, se evaluaron cultivos por duplicado (Flückiger-Isler et al., 2004).

Después de incubación, se analiza la toxicidad bacteriana, la aparición de la precipitación y la mutagenicidad al clasificar a simple vista y / o utilizando un microscopio estéreo (10x). Las retromutaciones se hacen obvias en los pozos que cambian de color en función de la acidificación del medio mediante la proliferación de bacterias reversoras o por pozos que muestran colonias visibles claras sin cambio de color. Estos pozos se contaron y los números de cada condición de tratamiento se compararon con su control negativo.

3. Evaluación de Toxicidad

Se clasifica una concentración como tóxica si se produce una formación de burbujas, o si se observa una disminución del crecimiento de fondo bacteriano.

Evaluación 4. Mutagenicidad

La inducción de mutación inversa se indica por el cambio de color de púrpura a amarillo en las placas de microtitulación de 384 pozos y / o por colonias de bacterias visibles.

Adelante se reporta la toxicidad para las bacterias, y las precipitaciones del compuesto.

5. Criterios para un ensayo válido

El ensayo se considera válido si se cumplen los siguientes criterios para cada placa de microtitulación sola:

- El número de pozos positivos del control de vehículo está dentro del rango de control histórico del laboratorio para la frecuencia mutante espontánea (0 a 7),
- El control positivo induce un aumento en el número de pozos positivos que es significativo y está dentro del rango histórico del laboratorio.

6. Criterios para una respuesta positiva en el ensayo de AMES II

Se clasificó un compuesto de ensayo como mutagénico si este induce un aumento en el número medio de pozos positivos:

- Sobre el número medio de pozos positivos del vehículo apropiado y fuera del rango de nuestros datos históricos de control de vehículo (de 0 a 7),
- En por lo menos una o más concentraciones del compuesto de ensayo sin mostrar un signo de toxicidad,

- En ambas placas probadas para una cepa dada en ausencia o presencia del sistema exógeno de activación metabólica. 16

Por otra parte, también se tiene en cuenta la importancia biológica para la evaluación de la positividad. Si el compuesto de prueba no alcanza los criterios anteriores, se considera que no muestran ninguna evidencia de actividad mutagénica en este sistema de prueba.

7. Composición de mezcla S9

La mezcla S9 consiste en homogeneizado de hígado (S9 de Moltax, EE.UU.) suplementado con cofactores (mezcla S9) a fin de permitir la activación metabólica del artículo de prueba mediante enzimas no presentes en células bacterianas. Los cofactores para la mezcla S9 de 25 mL consistieron en: 0,83 mL de KCl 1 M; 0,8 mL de $MgCl_2$ 0,25 M, 6H₂O, 0,63 mL de glucosa-6-fosfato 0,2 M (congelados antes de su uso, o preparado de inmediato), 2,5 mL de NADP 0,04 M (congelados antes de su uso, o preparados de inmediato), 12,5 mL de regulador $NaHPO_4$ 0,2 M, 0,25 mL de agua estéril y 7,5 mL S9.

8. Referencias

Flückiger-Isler S, Baumesiter, M, Braun K, Gervais V, Hasler-Nguyen N, Reimann R *et al.*. Assessment of the performance of the Ames II assay: a collaboration study with 19 coded compound. *Mutat Res* 2004; 558 (1-2): 181-97.

Gee P, Sommer CH, Melick AS, Gidrol XM, Todd MD, Burris RB *et al.*. Comparison of responses of base-specific Salmonella tester strains with the traditional strains for identifying mutagens: the results of a validation study. *Mutat Res* 1998; 412 (2): 115-30.

II. Resultados

Cada compuesto ha sido probado en seis concentraciones: 3; 10, 30; 100; 300 y 1.000 µg/mL.

Para cada concentración, se evalúan cultivos por duplicado (dos placas de 24 pozos).

Adicionalmente, se evalúan cultivos duplicados sin el compuesto probado (como testigos); en este caso, el compuesto ensayado considerado se sustituye por el DMSO de control de vehículo.

Cada prueba se realizó con y sin activación metabólica mediante la mezcla S9 (30%).

En cada concentración, se ha comparado el valor medio de los pozos positivos en cada cultivo (con y sin activación metabólica mediante S9).

A. Compuesto de acuerdo con la invención (ejemplo 10):

Primera prueba

Serie A y B: detección rápida (con una mezcla de seis cepas diferentes de *Salmonella Typhimurium* (TA7001 a 7006))

En la serie A (sin activación metabólica mediante S9), el valor medio de los pozos positivos fue de entre **0,5 y 4,5** (con desviaciones estándar de 0,7) con un valor medio de pozos positivos para testigos iguales a 2,0 (desviación estándar 2,8).

En la serie B (con activación metabólica mediante S9), el valor medio de los pozos positivos fue de entre **0,5 y 3,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,7 y 1,4) con un valor medio de pozos positivos para testigos iguales a 2,5 (desviación estándar 0,7).

El valor medio de los pozos positivos es casi el mismo en la serie A y B; Por lo tanto, el compuesto ensayado no puede ser clasificado como mutagénico.

Serie C y D: mutaciones de cambio de cuadro (con cepa TA98 de *Salmonella typhimurium*)

En la serie C (sin activación metabólica mediante S9), el valor medio de los pozos positivos fue de entre **1,0 y 3,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 1,4) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 1,0 (desviación estándar 0,0) .

En la serie D (con activación metabólica mediante S9), el valor medio de los pozos positivos fue de entre **1,0 y 4,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 2,8) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 3,5 (desviación estándar 0,7).

El número medio de pozos positivos es casi el mismo en las series C y D; Por lo tanto, el compuesto ensayado no se puede clasificar como mutagénico.

Segunda prueba

Se llevó a cabo un segundo ensayo con las siguientes concentraciones:

$3 \cdot 10^{-3}$; 10^{-2} ; $3 \cdot 10^{-2}$; 10^{-1} ; $3 \cdot 10^{-1}$ y $1 \mu\text{g/ml}$.

Serie A y B: detección rápida

En la serie A (sin activación metabólica mediante S9) el valor medio de los pozos positivos fue de entre **0,0 y 2,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 1,4) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 1,5 (desviación estándar 0,7).

En la serie B (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de los pozos positivos fue de entre **0,5 y 3,5** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,7 y 2,1) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 2,0 (desviación estándar 1,4).

El número medio de pozos positivos es casi el mismo en las series C y D; Por lo tanto, el compuesto ensayado no puede ser clasificado como mutagénico.

Serie C y D: mutaciones desplazamiento de marco

En la serie C (sin activación metabólica mediante S9) el valor medio de los pozos positivos fue de entre **0,0 y 2,5** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 0,7) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 0,5 (desviación estándar 0,7).

En la serie D (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de los pozos positivos fue de entre **1,0 y 2,5** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 0,7) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 0,0 (desviación estándar 0,0).

El número medio de pozos positivos es casi el mismo en la serie C y D; Por lo tanto, el compuesto ensayado no puede ser clasificado como mutagénico.

B. Compuesto no acorde con la invención - Pruebas comparativas (compuesto de acuerdo con el ejemplo 127 de D1)

Serie A y B: detección rápida

En la serie A (sin activación metabólica mediante S9) el valor medio de los pozos positivos fue de entre **0,5 y 6,5** (con desviaciones estándar de 0,7) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 0,5 (desviación estándar 0,7).

En la serie B (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de los pozos positivos fue de entre **17,5 y 40,5** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,7 y 4,9) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 0,5 (desviación estándar 0,7).

Las pruebas muestran un aumento en el valor medio de pozos positivos, el compuesto probado se clasifica como mutagénico.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 121907

Bogotá D.C., Noviembre 14 de 2014 - 11:57:12

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	118080	06/11/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	120137	11/11/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	120138	11/11/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	120143	11/11/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	120171	11/11/2014		116.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES N. CREACION MODIFICACIONES CAMBIO DE SOLICITANTE POR CE

128.000.00

128.000.00

\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-001348- -00012-0000

Fecha: 2014-11-14 17:05:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 19

000-00751-841-065-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 14 de 2014 - 11:57:13