



No. 13-001349- -00012-0000

Fecha: 2014-11-24 16:40:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 23

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia : Expediente No. **13.001.349**
Asunto : Solicitud de patente para: **"DERIVADOS DE INDOLIZINA CARBONIL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE FGF Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN"**
Solicitante : SANOFI
Fecha de solicitud : 04 de Enero de 2013

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. **59493** del 30 de Septiembre de 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 INDOLIZINA CARBONIL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE FGF Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN"** a favor de **SANOFI**.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **59493** del 30 de Septiembre de 2014, tiene fecha de publicación listado el 07 de Octubre de 2014, fecha de vencimiento el 07 de Noviembre de 2014, y fecha del término legal el 24 de Noviembre de 2014.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

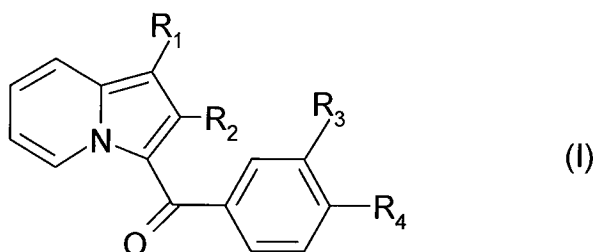
3.1. Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

3.1.1. Denegar la patente de invención a la creación titulada: **“DERIVADOS DE INDOLIZINA CARBONIL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE FGF Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN”**.

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

3.2.1 Las características esenciales de la invención de la reivindicación 1 habían sido derivadas de manera evidente previamente en los documentos D1, D2 y D3, los cuales dan a conocer un compuesto de fórmula I:



3.2.2 Las características esenciales de la invención de la reivindicación 5 habían sido derivadas de manera evidente previamente en el documento D1, el cual da a conocer un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I).

3.2.3 “En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los sustituyentes R3 y R4 de la fórmula divulgada en el documento D1 “nunca pueden formar conjuntamente un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de fórmula (A), (B) o (C) descrito anteriormente, los cuales son todos obligatoriamente oxo-sustituidos” y que “nada en el documento D1 incentivaría a una persona del oficio normalmente versada en la materia a preparar los compuestos específicos reivindicados y probados en los cuales R3 y R4, forman conjuntamente un anillo de quinolina o quinazolina para obtener compuestos inhibidores de FGFs” para concluir finalmente que los documentos D1, D2 y D3 citados “no enseñan ni sugieren como un todo las características técnicas esenciales del compuesto de fórmula (I) y en consecuencia, una persona versada en la materia no se vería motivada a solucionar el problema técnico acá planteado relacionado con obtener compuestos con la estructura de la fórmula (I) que presentan una actividad inhibidora de FGFs, tal como lo hace la presente solicitud” , se aclara a la solicitante que si bien los documentos D1, D2, D3 no presentan ningún ejemplo específico en el que los sustituyentes R3 y R4 formen

juntos un anillo de quinolina o quinazolina, una persona normalmente versada en la materia que conoce según los documentos D1, D2 y D3 los compuestos de la formula Markush (I) de utilidad como inhibidores de FGF esperaría que al incluir un anillo de quinolina o quinazolina como una de las opciones que corresponden a un anillo heteroaromático nitrogenado fusionado con al anillo de fenilo y formado por los sustituyentes R3 y R4 y que correspondería a una de diversas posibilidades dentro del diseño experimental para obtener inhibidores de FGF a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3. Adicionalmente la solicitante no presenta evidencia que bajo las mismas condiciones los compuestos de la presente invención presenten un efecto técnico sorprendente con respecto a los compuestos ya conocidos en el estado de la técnica. De manera que el nivel de actividad de los compuestos de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado en los documentos D1, D2 y D3."

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. **59493** del 30 de Septiembre de 2014.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para **"DERIVADOS DE INDOLIZINA CARBONIL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE FGF Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN"** a favor de **SANOFI**.

V. MODIFICACIÓN DE UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

En virtud del 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 5 reivindicaciones.

A este respecto, la reivindicaciones 1 y 4 han sido limitadas a los compuestos probados en el Anexo I adjunto. En este sentido, se ha añadido el compuesto 11 a la reivindicación 4 y las reivindicaciones 5 a 7 han sido eliminadas.

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

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, toda vez que la presente solicitud sí cumple con los requerimientos de novedad y nivel inventivo exigidos en la Decisión 486, como se demostrará a continuación:

6.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

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:

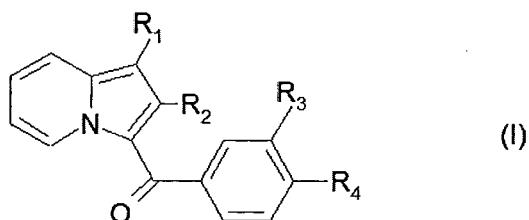
“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado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

[señalado fuera del texto]

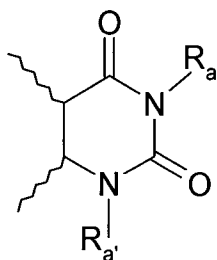
Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no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

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

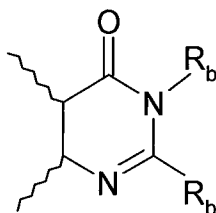
En vista de las objeciones elevadas hacia la presente invención por el señor Examinador en vista de los documentos D1, D2 y D2, amablemente señalamos que la presente invención se refiere a:



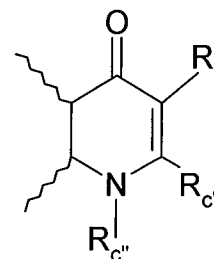
en el que R₃ y R₄ juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A), (B) o (C) a continuación :



(A)



(B)



(C)

en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R₃ y R₄.

La presente invención también se refiere al proceso de preparación de compuestos de la fórmula (I), la composición farmacéutica que los contiene y su uso en el tratamiento y prevención de enfermedades que requieren una modulación de b-FGFs, en particular de cáncer.

La diferencia entre los documentos D1 a D3 y la presente invención ha sido explicada completamente en la respuesta al oficio No. 5927 presentada el 22 de Agosto de 2014.

Así las cosas, indicamos que el señor Examinador señala que "D1, D2 y D3 **no** divulga específicamente los anillos cíclicos formados por los sustituyentes R3 y R4".

Sin embargo, los documentos D1 a D3 incluyen en las reivindicaciones la posibilidad de cierre de anillo de R3 y R4 que resulta en un heterociclo no saturado de 5 a 6 miembros (D1, D2) o el cual puede contener un átomo de nitrógeno o además un heteroátomo como oxígeno (D3), *Es importante señalar que ejemplos no específicos donde R3 y R4 forman un heterociclo de 6 miembros son descritos en estos documentos del arte previo.*

En este respecto, el señor Examinador pide al Solicitante que muestre que los heterociclos específicos ahora reivindicados presentan un efecto sorprendente, el cual no habría podido ser derivado del arte previo.

De esta forma, atentamente señalamos que los compuestos de acuerdo a la invención donde R3 y R4 forman un heterociclo de 6 miembros presenta una buena actividad como inhibidores de FGFs junto con una toxicidad baja (página 69, líneas 25-36).

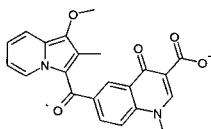
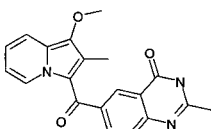
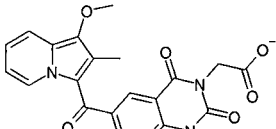
Así las cosas, la toxicidad de varios compuestos de acuerdo a la invención ha sido comparada con la toxicidad de los compuestos descritos en D1, D2 o D3.

Pruebas de Ames se han llevado a cabo. La prueba Ames es un ensayo biológico para evaluar el potencial mutagénico de compuestos químicos. Una prueba positiva indica que el químico es mutagénico y por lo tanto, puede actuar como un carcinógeno.

El protocolo y resultados de esta prueba son explicados en el Anexo I adjunto a este documento.

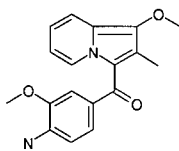
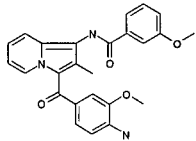
Las comparaciones han sido llevadas a cabo entre los compuestos descritos en D1, D2 o D3 y los compuestos de acuerdo a la invención.

Se han probado tres compuestos de acuerdo a la presente invención: uno que corresponde a la fórmula A, uno a la fórmula B y uno a la fórmula C:

Ejemplo 62  (R3-R4* forman un grupo de fórmula (A))	Ejemplo 15  (R3-R4* forman un grupo de fórmula (B))	Ejemplo 11  (R3-R4* forman un grupo de fórmula (C))
Prueba de Ames: Negativa	Prueba de Ames: Negativa	Prueba de Ames: Negativa

Dos compuestos de acuerdo al arte previo (D1-D3) fueron probados como comparativos.

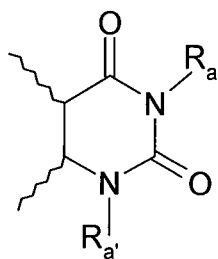
Estos compuestos han sido seleccionados entre los compuestos ejemplificados de D1 y D3 por su estructura, la cual es muy cercana a la de los compuestos comparativos.

Ejemplo 94 de D1 	Monómero de ejemplos 56-60, 62-63 de D3 
Prueba de Ames: Positiva	Prueba de Ames: Positiva

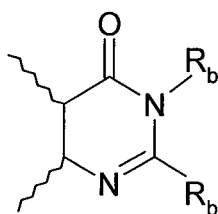
Las pruebas muestran que la toxicidad de los compuestos de acuerdo a la presente invención es menor que la de los compuestos de acuerdo a D1, D2 o D3.

Por lo tanto, ninguno de los documentos citados, tomados por separado o en combinación, ha establecido o ha sugerido que los compuestos de acuerdo a la invención presentan una menor toxicidad que los compuestos del arte previo.

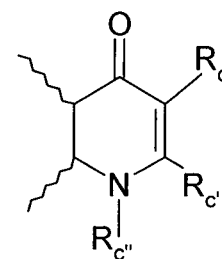
En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia que quiere obtener nuevos inhibidores de FGFs que tengan una baja toxicidad no habría, y no podría haber, derivado a partir de estos documentos el incentivo para modificar la enseñanza de D1 (D2 o D3) para alcanzar la invención tal como ha sido reivindicada, es decir, proponer derivados de indolizina de fórmula (I) en el que R₃ y R₄ forman juntos, 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), (B) o (C) a continuación :



(A)



(B)



(C)

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 solicitud de patente tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1, D2 y D3 del estado de la técnica citados por el Examinador.

Conclusión

El documento D1, el documento D2, el documento D3, o su combinación no resultan anterioridades válidas capaces de afectar 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:

7.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **59493** del 30 de Septiembre de 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 5 reivindicaciones.

7.3. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para **“DERIVADOS DE INDOLIZINA CARBONIL HETEROARIL SUSTITUIDOS COMO INHIBIDORES DE FGF Y PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN”** a favor de **SANOFI**.

VIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

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

SANOFI

54 rue La Boétie,

Francia,

Paris

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 5 reivindicaciones
- Anexo I

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 PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

no
COLO-00751-0264-023-1
COLO-00751-0841-066-2
SGD\SGD\ID-275107\WPCL0751
No. M-2014-275107\SGD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

SANOFI

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

C.C.☐

C.E.☐

NIT☐

Otro Número☐

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Francia	54, rue La Boétie, F-75008 Paris, Francia	Paris
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐

Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 13.001.349

Aparece

Debe ser

Modificación:

☒ **Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 5 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente 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 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.**

☐ **Modificación al solicitante.**

5. Anexos

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

☐ Comprobante de pago por ----- reivindicaciones adicionales a la décima por \$-----.

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

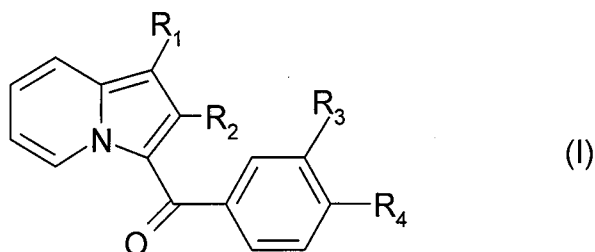
Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Tarjeta Profesional 23.555

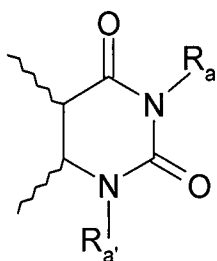
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) :

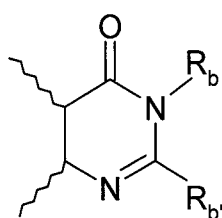


en la que:

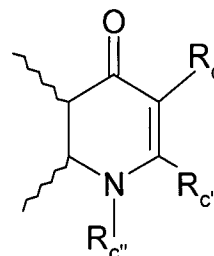
- R_1 representa un grupo $-OR_5$,
- R_2 representa un grupo C_1-C_6 -alquilo,
- R_3 y R_4 juntos forman, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al cual están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que corresponde a uno de la fórmula (A), (B) o (C) a continuación :



(A)



(B)



(C)

en el que las líneas onduladas representan el núcleo fenilo al cual se unen R_3 y R_4

y:

- . R_a representa un grupo $-C_1-C_6-Alk-COOR_5$,
 - . $R_{a'}$ representa un átomo de hidrógeno,
 - . R_b representa un átomo de hidrógeno,
 - . $R_{b'}$ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
 - . R_c representa $-COOR_5$,
 - . $R_{c'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,
 - . $R_{c''}$ representa un átomo de hidrógeno o un alquilo,
 - R_5 y R_6 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, o grupos C_1-C_6 -alquilo,
 - Alk representa una cadena C_1-C_6 -alquileo lineal o ramificada, y
- opcionalmente en la forma de una sal farmacológicamente aceptable de la misma.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que R_3 y R_4 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a una de las fórmulas (A) y (C), siendo R_a , R_a' , R_c , R_c' , R_c'' tales como se han definido en la reivindicación 1.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en los que R_3 y R_4 forman conjuntamente, con los átomos de carbono del núcleo fenilo al que están unidos, un heterociclo nitrogenado de 6 eslabones que responde a la fórmula (C), siendo R_c , R_c' , R_c'' tales como se han definido en la reivindicación 1.

4. Compuestos elegidos entre los compuestos siguientes:

- ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
- ácido 6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico,
- Sal de sodio del ácido {6-[(1-metoxi-2-metilindolizin-3-il)carbonil]-2,4-dioxo-1,4-dihidroquinazolin-3(2H)-il} acético

5. Composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 opcionalmente en asociación con uno o varios excipientes inertes y apropiados.

Su referencia: COLO-00751-0841-066-2

Nuestra referencia: BR58251/KLP/SE/vh

Serie 123 – SANOFI AVENTIS

Solicitud de Patente presentada en Colombia el 4 de Julio de 2011
bajo el No. 13001349 a nombre de SANOFI

ANEXO

I. Protocolo

1. Introducción

Se ha evaluado el potencial de los compuestos probados para inducir mutaciones de genes (mutaciones puntuales) en las cepas de *Salmonella typhimurium* con y sin actividad metabólica mediante homogenizado de hígado S9 de ratas pretratadas con Aroclor (mezcla S9).

Se han llevado a cabo ensayos Ames II.

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

2. Diseño Experimental

Para el tratamiento sin mezcla S9, 2,4 mL de un cultivo de bacterias nocturno (densidad de bacterias ajustada a 600 nm; extinción de 1,9 a 2,0 necesaria) se mezcla con 21,6 mL de medio de exposición (Xenometrix) que contiene L-histidina limitante. Para el tratamiento con la mezcla S9, se utilizan 2,4 mL de cultivo de bacterias, 18 mL

de medio de exposición y 3,6 mL de mezcla S9. Estas suspensiones de bacterias luego se distribuyen 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 más altas que la concentración final. Luego, para cada concentración probada, se agregan 10 µL de la solución madre a 240 µL de suspensión bacteriana y las bacterias se incuban durante 90 minutos a 37° C.

Después del tratamiento, se agregan 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 incuban durante 48 horas a 37° C. Para cada concentración, se evalúan los cultivos en duplicado (Flückiger-Isler et al, 2004).

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

3. Evaluación de Toxicidad

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

4. Evaluación de Mutagenicidad

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

Se reportan adelante la toxicidad para las bacterias, y las precipitaciones del compuesto.

5. Criterios para un ensayo válido

El ensayo se considerará válido si se cumplen los siguientes criterios para cada única placa de microtitulación:

- el número de pozos positivos de control del vehículo está dentro del rango de control histórico del laboratorio para la frecuencia mutante espontánea (0 a 7),
- el control positivo induce un incremento 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

Un compuesto de prueba se clasificó 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 de control de vehículo históricos (de 0 a 7),
- en por lo menos una o más concentraciones del compuesto de prueba sin mostrar un signo de toxicidad,
- en ambas placas probadas para una cepa dada en la ausencia o presencia del sistema de activación metabólica exógena.

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

7. Composición de mezcla S9

La mezcla S9 consiste de homogenizado de hígado (S9 de Moltox, EE.UU.) complementada con cofactores (mezcla S9) con el 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 consisten de: 0,83 ml de 1 M de KCl; 0,8 ml de 0,25 M de $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,63 ml de 0,2 M de glucosa-6-phosphate (congelado antes de su uso, o inmediatamente preparado), 2,5 ml de 0,04 M NADP (congelado antes de su uso, o preparados de inmediato), 12,5 ml de 0,2 M tampón $NaHPO_4$, 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 probado 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 pozos positivos en cada cultivo (con y sin activación metabólica mediante S9).

A. Compuestos de acuerdo con la invención:

1. Compuesto de acuerdo con el ejemplo 62:

Series 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 pozos positivos fue de entre **0,0 y 1,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 1,4) 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 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 igual a 2,5 (desviación estándar 0,7).

El valor medio de pozos positivos es casi el mismo en la serie A y B; por lo tanto, el compuesto probado no se puede clasificar como mutagénico.

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

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

En la serie D (con activación metabólica mediante S9), el valor medio de pozos positivos fue de entre **0,0 y 1,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 0,5 (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 probado no se puede clasificar como mutagénico.

2. Compuesto de acuerdo con el ejemplo 15

Serie A y B: detección rápida

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

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

El número medio de pozos positivos es casi el mismo en las series A y B; por lo tanto, el compuesto probado no se puede clasificar como mutagénico.

Serie C y D: mutaciones por cambio de marco

En la serie C (sin activación metabólica mediante S9) el valor medio de 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 0,0 (desviación estándar 0,0).

En la serie D (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de pozos positivos fue de **entre 0,5 y 3,5** (con desviaciones estándar de 0,7) 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 la serie C y D; por lo tanto, el compuesto probado no se puede clasificar como mutagénico.

3. Compuesto de acuerdo con el ejemplo 11

Serie A y B: detección rápida

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

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

El número medio de pozos positivos es casi la misma en la serie C y D; por lo tanto, el compuesto probado no se puede clasificar como mutagénico.

B. Compuestos no de acuerdo con la invención - Pruebas Comparativas

1. Compuesto de acuerdo con el ejemplo 94 de D1

Serie A y B: detección rápida

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

En la serie B (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de pozos positivos fue de **entre 29,0 y 48,0** (con las respectivas desviaciones estándar de 12,7 y 0,0) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 2,5 (desviación estándar 2,1).

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

Serie C y D: mutaciones por cambio de marco

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

En la serie D (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de pozos positivos fue de **48,0** (con una desviación estándar de 0,0) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 1,0 (desviación estándar 1,4).

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

2 Compuesto de acuerdo con el monómero de los ejemplos 56 a 60, 62 a 63 de D3

Serie A y B: detección rápida

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

En la serie B (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de pozos positivos fue de entre **3,0 y 5,5** (con las respectivas desviaciones estándar de 0,0 y 4,9) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 2,5 (desviación estándar 0,7).

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

Serie C y D: mutaciones por cambio de marco

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

En la serie D (con activación metabólica mediante S9) el valor medio de pozos positivos fue de entre **7,5 y 23,5** (con las respectivas desviaciones estándar de 6,4 y

2,1) con un valor medio de pozos positivos para testigos igual a 1,5 (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 - 124758

Bogotá D.C., Noviembre 24 de 2014 - 13:44:20

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	999999999	122714	19/11/2014		546.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	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. 13-001349- -00012-0000

Fecha: 2014-11-24 16:40:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 23

0010-00751-841-066-2

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 24 de 2014 - 13:44:21