

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252726- -00010-0000

Fecha 2015-11-06 17:04:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR n F. Aco
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI ica Guev
Act 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

R. Ola
J. Mot

ler Agud

los A. Pa

n F. Aco

ica Guev

és Alvara

C. Calder

Mauricio Á

Gina Cáce

Isabella Herr

Zaava Ra

Alejandro Mo

Miguel F. Por

Camila Vásq

Catalina Am

Laura M. Escol

Lorena Ande

Sergio Arbol

Catalina Jimé

Daniela Gonzá

Maritza Sic

Gina A. Ar

Guillermo Pa

Erika Jhiset Suá

Liliana Galir

Mede

María C. Mún

Eddie Mano

Adrián Santam

Camilo A. Ber

Daniela Lop

Barranqu

Gina De Echee

José J. Dangr

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SS

Re: Expediente N° 13-252.726

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMBINACIÓN DE UN
INHIBIDOR DE CINASA DE FOSFATIDIL-INOSITOL-3(PI3K) Y UN
INHIBODOR DE mTOR"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2013/000174

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo (C.P.A.C.A), me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 64611, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 24 de octubre de 2013, con un Capítulo Reivindicatorio original de 15 reivindicaciones.

1.2 La Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) emitió el primer examen de fondo notificado por fijación en la lista No. 049 del 09 de diciembre de 2014, correspondiente al Oficio No. 14974, objetando la claridad, unidad de invención, la novedad y el nivel inventivo de la presente invención.

1.3 En respuesta al primer examen de fondo, el 03 de marzo de 2015 presenté un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 1 reivindicación, y proporcioné argumentos en favor de la claridad, soporte, novedad y el nivel inventivo de la materia limitada.

1.4 La SIC por medio de la Resolución No. 64611, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015, niega la Reivindicación 1 por supuesta falta de claridad y nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para todas las reivindicaciones contenidas en el **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto**, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

De otra parte, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre la práctica de concesiones parciales que lleva a cabo la SIC históricamente, de acuerdo con el Artículo 48 de la Decisión 486, que permite otorgar un título de patente parcialmente, para cubrir reivindicaciones aceptables. En este sentido, solicito amablemente que, de considerar que alguna de las dos reivindicaciones no cumple con los requisitos de patentabilidad, se proceda a conceder el privilegio de patente sobre la reivindicación que cumple con los requisitos legales exigidos.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la patentabilidad de la Reivindicación 1 en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC señala que la Reivindicación 1 no es clara porque reclama la combinación de dos compuestos. Sin embargo, la combinación no hace referencia a un producto como tal, por lo que puede ser interpretada como un método de tratamiento.

b- i) En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio radicado el 3 de marzo de 2014. El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- el preámbulo de la Reivindicación 1 fue modificado para reclamar una composición farmacéutica, con soporte en los Ejemplos 1 a 6 del Capítulo Descriptivo;
- se incluye la nueva Reivindicación 2, la cual reclama un kit, con soporte en los Ejemplos 1 a 6 del Capítulo Descriptivo.

De acuerdo con las modificaciones mencionadas anteriormente, me permito señalar que la presente invención se encuentra dirigida de forma clara a un producto, que es una composición farmacéutica o un kit farmacéutico, por lo que considero superada la objeción del Despacho a este respecto.

ii) Particularmente, me permito resaltar que la nueva Reivindicación 2 reclama:

Un kit farmacéutico que comprende:

- a- una preparación farmacéutica del compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- y
- b- una preparación farmacéutica de un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

De acuerdo con la Guía de la SIC, *“El Examinador podrá considerar un kit de parte elegible para estudio de patentabilidad cuando se encuentre caracterizado por:*

- *Una preparación farmacéutica o medicamento A en una cantidad o proporción definida y*
- *Una preparación farmacéutica o medicamento B en una cantidad o proporción definida”¹*

Teniendo en cuenta lo anterior, la nueva Reivindicación 2 cumple a cabalidad con los lineamientos del Despacho y es susceptible de patentabilidad, ya que se encuentra correctamente caracterizada y soportada en el Capítulo Descriptivo.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *óp. cit.*, página 149.

iii) Adicionalmente, me permito señalar que los ejemplos de la presente invención se refieren a experimentación *in vitro* que evidencian el efecto de la combinación de la invención en modelos de cáncer. Los ejemplos de la invención demuestran claramente la aplicación de la invención como composición que comprende los dos agentes activos, así como la administración simultánea por medio de kits. Es decir, no se muestra la composición final comercial, pero sí el efecto de la combinación realizada.

3.2 a- El Despacho insiste en que WO2010/029081 (D1) y WO2010/049481 (D2) afectan el nivel inventivo de la invención.

i) Específicamente, el Despacho argumenta que D2 divulga una combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste en RAD rapamicina (Sirulimus) y derivados o análogos del mismo, como everolimus o RAD001 CCI-779 ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo etilo de FK506), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, donde los ingredientes activos están presentes en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, el Despacho señala que D2 divulga que se ha encontrado que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR y, por lo tanto, describe un método para reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR, que comprende la administración de un inhibidor de PI3K.

Según el Despacho, la diferencia entre la invención y D2 es el inhibidor PI3K específico. Sin embargo, el Despacho señala que no se encuentra un efecto o ventaja en la combinación de la invención, ya que la reducción o bloqueo de la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR había sido previamente divulgada por D2. Adicionalmente, el Despacho señala que no se encuentra en el Capítulo Descriptivo un ensayo que demuestre que la combinación del compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico con everolimus genere un efecto superior al de la composición del arte previo citado.

Así, el Despacho señala que el problema técnico que pretende resolver la invención es “*cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR como everolimus (RAD001) conocida en el documento D2 para obtener una composición alternativa*”. Sin embargo, el Despacho indica que D1 divulga inhibidores de PI3K como 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-

1,2-dicarboxílico y adicionalmente divulga la combinación de un compuesto de fórmula (I) y un agente inmunosupresor, el cual puede ser seleccionado del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia incluiría los compuestos inhibidores de PI3K de D1 en una combinación con un inhibidor de mTOR como RAD001, tal y como lo sugiere D2, con la expectativa razonable de encontrar una combinación sinérgica útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, porque el efecto sinérgico de la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR es conocido².

ii) Frente a mis argumentos presentados en respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho señala que D1 enseña el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, que es un compuesto inhibidor de PI3K. Por otro lado, señala D2 divulga que los inhibidores de PIK3 reducen o bloquean la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR. Por lo tanto, el Despacho señala que la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a combinar cualquiera de los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en D1 con un compuesto inhibidor de mTOR como everolimus con la expectativa razonable de obtener un efecto sinérgico³, y había sido previsto por D2. Por lo tanto, debido a que no se encuentra que la selección del compuesto particular genere un efecto inesperado, la Reivindicación 1 es obvia.

El Despacho también insiste en que, independientemente de que D2 solo presente un ejemplo en el cual se combina everolimus con un compuesto inhibidor de IP3K diferente al de la presente invención y que el efecto logrado se debe a su mecanismo de acción, tal y como lo enseña D2 y como es conocido por la persona medianamente versada en la materia,⁴ no hay razón para que dicha persona pensara que solo podría combinarse everolimus con compuestos similares al de la invención. Por el contrario, se vería motivada a probar las combinaciones de everolimus con otros inhibidores de IP3K con el fin de encontrar combinaciones sinérgicas alternativas.

Finalmente, el Despacho afirma que el efecto presentado por la combinación reclamada es esperado, porque D2 ya enseñaba la ventaja de combinar un compuesto inhibidor de IP3K y un

² Cancer Res 2005; 65: (8). April 15, 2005. Synergistic Augmentation of Rapamycin-Induced Autophagy in Malignant Glioma Cells by Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Inhibitors.

³ Idem

⁴ Idem

inhibidor de mTOR, y dicho efecto ya era conocido por la persona medianamente versada en la materia.⁵

b. i) En primer lugar, me permito señalar nuevamente que la presente invención reclama una composición farmacéutica y un kit farmacéutico que comprenden:

a- el compuesto 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una preparación farmacéutica que lo comprende; y

b- un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una preparación farmacéutica que lo comprende.

ii) En este mismo orden de ideas, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía de la SIC⁶ en donde se señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito indicar que el Despacho considera que D1 y D2 son el estado de la técnica cercano a la invención. Sin embargo, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía de la SIC, *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención”⁷* (énfasis fuera del texto). Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que *“contiene una*

⁵ Idem

⁶ Ibidem, 131-134

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, *óp. cit.*, página 132.

enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”⁸ (énfasis fuera de texto).

Así, no es posible establecer **dos documentos** como el arte previo más cercano, como realiza la SIC, pues sólo **un** documento es el más cercano y, si existiese un segundo documento, éste aportaría las enseñanzas restantes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la invención de manera obvia y evidente, sin ningún esfuerzo adicional.

Aplicando los lineamientos establecidos por la Guía de la SIC, considero que D2 corresponde al estado de la técnica más cercano a la presente invención en tanto éste divulga que los inhibidores de PI3K en combinación con inhibidores de mTOR son una combinación atractiva para el tratamiento de enfermedades proliferativas, en donde los inhibidores de mTOR se seleccionan entre CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina, AP23573, AP23841, KU-0.063.794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD8055 y OSI027, (pág. 2, párr. 7). De otra parte, D2 enseña que el sirolimus y/o el everolimus son los inhibidores de mTOR preferidos (pág. 10, párr. 3).

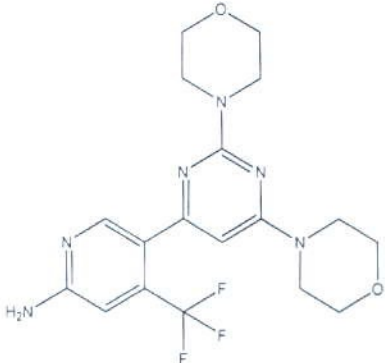
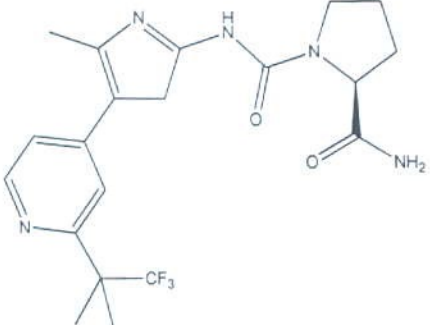
B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

Sin embargo, una vez más me permito señalar que D2 tan solo comprende un **único** ejemplo (Ejemplo 1) que ilustra un estudio del efecto de la combinación de everolimus (RAD001) con un compuesto denominado Compuesto I en las células MDA-MB231 y BT-474 de cáncer de mama.

Como ya lo he manifestado en respuesta a el primer examen de fondo, el Compuesto I de D2 corresponde a la 5-(2,6-di-morfolin4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina (pág. 6, párr. 2). Es decir, el Compuesto I de D2 es diferente estructuralmente al Compuesto 1 que se prueba en la presente invención, como se muestra en la siguiente tabla:

D2	Presente Invención
----	--------------------

⁸ Ibídem, páginas 133-134.

 5-(2,6-di-morfolin4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina	 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico
--	--

Así, D2 le enseña a la persona medianamente versada en la materia la combinación de everolimus con el compuesto 5-(2,6-di-morfolin4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, que difiere significativamente del inhibidor PI3K de la presente invención. Así, en el mejor de los casos, dicha persona se vería motivar a utilizar los inhibidores de mTOR estructuralmente similares al Compuesto I de D2 (ilustrado en la tabla anterior) y everolimus, pero no tendría ninguna motivación particular que lo condujera a buscar otros inhibidores de mTOR, en particular, inhibidores de mTOR estructuralmente diferentes a aquel ilustrado en la tabla anterior.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Dadas las diferencias anteriormente mencionadas, el efecto técnico alcanzado en el presente caso consiste en proporcionar composiciones con un efecto sinérgico, tal y como se evidencia en los ejemplos del Capítulo Descriptivo. Específicamente, los Ejemplos 2 a 5 enseñan la combinación concomitante de los compuestos 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (nombrado Compuesto I) y everolimus (RAD001) la cual fue probada en diferentes modelos y líneas celulares, así:

- **Ejemplo 2:** combinación probada en el modelo de células SKBR-3 de cáncer de mama humano, en donde los compuestos se administraron al mismo tiempo en dicha línea celular;
- **Ejemplo 3:** combinación probada en el modelo de células BT-474 de cáncer de mama, en donde se probó el tratamiento concomitante del Compuesto I y RAD001 en dicha línea celular;

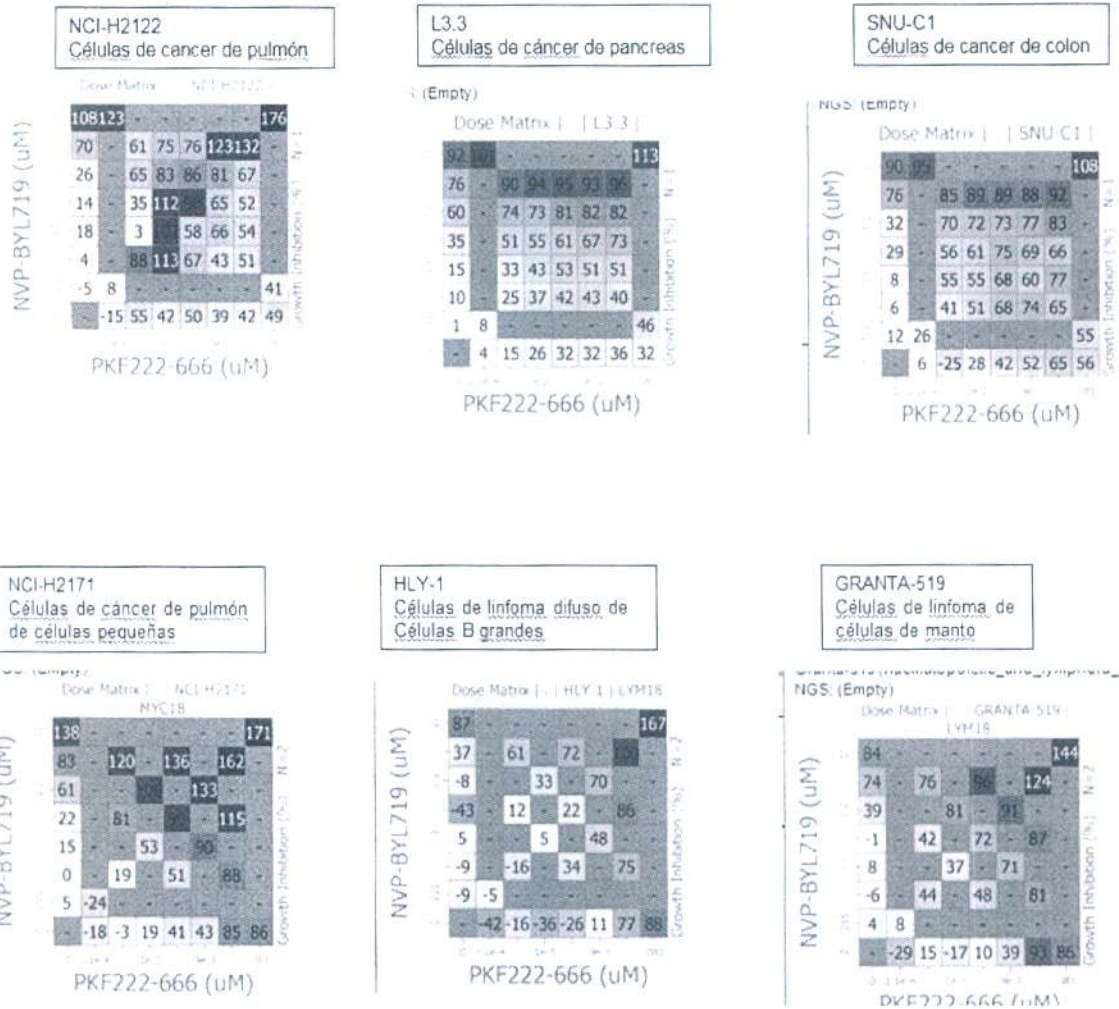
- **Ejemplo 4:** se probó el efecto de la administración concomitante del Compuesto I y RAD001 en el modelo de células T47-D de cáncer de mama humano;
- **Ejemplo 5:** la combinación de los mismos compuestos fue probada en el modelo de células ZR-75-1 de cáncer de mama humano, en donde la intención era determinar el efecto del tratamiento concomitante de ambos compuestos.

Como se evidencia del análisis de los ejemplos ilustrados en el Capítulo Descriptivo, respetuosamente considero que la SIC se equivoca al afirmar que la materia divulgada corresponde a la administración secuencial de los compuestos, puesto que, como es evidente, se probó la administración concomitante de dichos compuestos en modelos *in vitro*. Adicionalmente, los compuestos probados en los ejemplos señalados corresponden a los ahora reclamados en la composición de la Reivindicación 1 y el kit de la Reivindicación 2 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Asimismo, me permito presentar datos adicionales para demostrar que la combinación reivindicada resulta sinérgica de forma inesperada en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la quinasa mTOR como carcinoma de pulmón, páncreas y colon, o linfoma. Estos datos proporcionan matrices de dosis para la combinación de 1-(4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (identificado aquí como "NVP-BYL719") y everolimus (identificado aquí como "PKF22-666") en células de cáncer de pulmón NCI-H2122, cáncer de páncreas L3.3, cáncer de colon SNU-C1, cáncer de pulmón de células pequeñas NCI-H2171, linfoma difuso de células B grandes HLY-1, y linfoma de células de manto GRANTA-519, y la sinergia se observa para cada célula modelo, como se muestra a continuación:

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Así, el problema técnico de la presente invención, consiste en ¿cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR como everolimus (RAD001) conocida en D2 para obtener una combinación sinérgica?

En este punto me permito llamar la atención del Despacho sobre los lineamientos de la Guía de la SIC, la cual señala que

“El problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?””⁹ (mi énfasis)

⁹ Superintendencia de Industria y Comercio, *óp. cit.*, página 133.

Por lo tanto, al aceptar el problema técnico planteado por el Despacho, se dejaría de lado el efecto evidenciado por la presente invención, tal y como se mostró a través de los ejemplos, ya que la SIC señala:

“cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR como everolimus (RAD001) conocida en el documento D2 para obtener una combinación alternativa [es decir, sin considerar los efectos sinérgicos obtenidos]”

Tal y como lo he demostrado, la combinación de la invención no busca simplemente obtener una combinación alternativa, sino que busca una combinación que sea sinérgica. En este sentido, el problema técnico de la invención planteado por el Despacho no es acertado respecto los resultados de la presente invención ni los lineamientos de la SIC.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC esta etapa: “*consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”¹⁰ (énfasis fuera de texto).*

Por consiguiente, tal y como lo he señalado en mi respuesta a la oposición presentada por la sociedad LAFRANCOL y en mi respuesta al examen de fondo, D1 describe compuestos de Formula (I) los cuales pueden combinarse con diferentes agentes que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, osteoartritis y la anosteoporosis; también menciona agentes antivirales o antisepsia, agentes del SNC, fármacos anti-Alzheimer y, agentes inmunosupresores, en donde el agente inmunosupresor se selecciona de FK-506 y rapamicina. Así, el Ejemplo 15 de D1 ilustra la síntesis del compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico.

¹⁰ Superintendencia de Industria y Comercio, *óp. cit.*, p. 1133 y 134.

Adicionalmente, D1 enseña las diferentes combinaciones que se pueden lograr entre los compuestos de la Fórmula (I), materia de D1, y otros agentes. Por ejemplo, las líneas 11 a 14 de la página 37 señalan la combinación con antivirales, y las líneas 16 a 21 de la misma página mencionan la combinación de los compuestos de Fórmula (I) con uno o más agentes activos sobre el sistema nervioso central. Además, el último párrafo de la página 37 de D1 menciona los agentes inmunosupresores, dentro de los cuales la línea 32 menciona el FK-506 y rapamicina. Es decir, D1 se refiere a los compuestos de Fórmula (I), dentro de los cuales se ilustra particularmente el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, y los cuales podrían combinarse con diferentes tipos de agentes terapéuticos con diferentes actividades.

Sin embargo, D1 no ilustra ninguna combinación particular entre cualquier compuesto de la Fórmula (I) y cualquier agente terapéutico, y mucho menos entre el compuesto del Ejemplo 15 y un inhibidor mTOR, ni siquiera los explícitamente mencionados en tal anterioridad. Por ende, las enseñanzas de D1 son de compuestos particulares y divulgaciones generales de combinaciones, que no se acercan de ninguna manera a la combinación de la presente invención.

ii) En este punto, respetuosamente me permito cuestionar al Despacho respecto a de qué manera la persona medianamente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de D2, que divulga combinaciones de everolimus con 5-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-4-trifluorometil-piridin-2-ilamina, compuesto que es completamente diferente al compuesto de la presente invención, habría podido llegar a cambiar dicho compuesto por 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico con base en D1, y además tener la expectativa razonable de obtener combinaciones sinérgicas, cuando D2 simplemente menciona una combinación y no presenta resultado alguno de sinergia, y D1 no menciona ninguna combinación particular y comprende otros 72 compuestos inhibidores de PI3K.

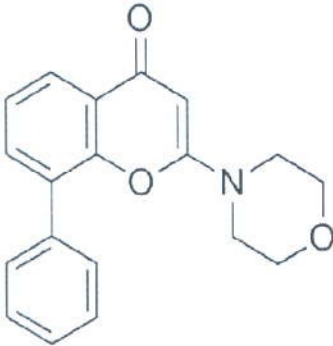
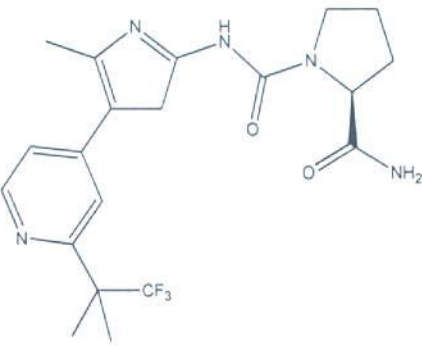
En este sentido, me permito cortésmente señalar que la frase del Despacho: *“dicho efecto sinérgico ya era conocido y había sido previsto por las enseñanzas del documento D2”*¹¹, es errada, ya que las enseñanzas de D2 no llevan a concluir que la combinación allí descrita, que es diferente a la combinación de la invención, pueda tener un efecto sinérgico.

En cuanto a la afirmación del Despacho que señala:

¹¹ Resolución No. 64611, notificada por edicto desfijado el 22 de octubre de 2015, página 11, primer párrafo

“la persona de nivel medio versada en la materia se vería motivada a combinar cualquiera de los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en el documento D1 con un compuesto inhibidor de mTOR como el everolimus (RAD001) con la expectativa razonable de obtener un efecto sinérgico, porque dicho efecto sinérgico ya era conocido”¹² (énfasis fuera del texto)

y cita el documento “Synergistic Augmentation of Rapamycin-Induced Autophagy in Malignant Glioma Cells by Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Inhibitors” para soportar su afirmación, me permito indicar que dicho documento divulga que el inhibidor PI3K LY294002 y el inhibidor de Akt UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina) de forma sinérgica sensibilizan las células U87-MG, T98G y U373-MG a la rapamicina, por medio de la estimulación de la autofagia. Sin embargo, rapamicina es estructuralmente diferente a everolimus, y el inhibidor de PI3K LY294002, también es estructuralmente diferente al compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, tal y como se evidencia a continuación:

LY294002	Presente Invención
	

En este sentido, no es claro de qué manera la SIC puede extrapolar el efecto sinérgico de una combinación de dos agentes activos completamente diferentes a los de la combinación reclamada y concluir de allí que la sinergia de everolimus en combinación con 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico ya era conocida a partir del arte previo, sin proveer ningún argumento técnico que valide tal afirmación.

¹² Ibidem, tercer párrafo

De lo anterior se evidencia que la SIC está cometiendo errores dentro de su análisis de nivel inventivo, que denotan una tendencia a un análisis en retrospectiva. Por consiguiente, de insistir en las conclusiones de la Resolución aquí recurrida, solicito respetuosamente al Despacho que conteste las siguientes preguntas que surgen a partir del análisis hecho anteriormente:

- ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia escogería particularmente el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, dentro de la gran cantidad de compuestos divulgados por D1 y lo cambiaría en la combinación de D2?
- ¿De qué manera la persona medianamente versada en la materia podría extrapolar el efecto sinérgico de una composición como el del documento citado por el Despacho en pie de página, al de la presente invención, cuando los agentes activos son estructuralmente diferentes?
- ¿De qué manera técnica el Despacho puede concluir que D2 hace referencia a efectos sinérgicos de la única composición ejemplificada en el Ejemplo 1 de D2, cuando éstos no fueron demostrados por tal anterioridad?
- ¿Por qué la persona medianamente versada en la materia realizaría TODOS los cambios anteriormente mencionados con la expectativa de éxito sin la necesidad de experimentación exhaustiva?

iii) Del análisis anterior, me permito señalar que de acuerdo con el MAP, las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando el compuesto reclamado (o composición) tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presenta un **efecto sorprendente**.¹³ En el presente caso, no sólo las características de la combinación reclamada son inesperadas (cada una de las etapas en el orden particular secuencial reclamado), sino también los efectos técnicos logrados por la misma, lo cual es una clara evidencia de su nivel inventivo.

Así, resulta notable que en el momento de la realización de la Resolución aquí recurrida, el Despacho pareciera no regirse en totalidad por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que éste debe basarse únicamente en si existen **sugerencias**

¹³ Manual Andino de Patentes, *op. cit.*, Sección 10.8.1

explicitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia la combinación aquí reclamada, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

iv) De aceptar el estándar de nivel inventivo de la SIC, donde supuestamente el desarrollo de la combinación aquí reclamada es obvia, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna¹⁴. Así, la única forma en la que se podría llegar a las conclusiones del Despacho, sería mediante simplemente i) buscar de una combinación de everolimus con un inhibidor cualquiera de PI3K, ii) buscar el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en otro documento, iii) combinar estos hallazgos, lo cual sólo es obvio una vez se cuenta con el conocimiento de la presente invención y iv) ignorar los resultados de sinergia, y hacerlos obvios a través de un documento que muestra una combinación completamente diferente a la aquí reclamada, que implicaría que cualquier efecto sinérgico puede ser obvio y extrapolado sin ninguna razón técnica. Adicionalmente, tendría que suponerse que la persona medianamente versada en la materia simplemente al azar escogería compuestos para realizar una combinación, ya que los documentos citados no tienen enseñanzas claras que lleven al desarrollo de la combinación de la invención con una expectativa razonable de éxito y además sin necesidad de experimentación exhaustiva.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que

¹⁴ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

ANEXOS: Capítulo Reivindicatorio Modificado
Recibo de pago por concepto de modificación

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - a- el compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - b- un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un kit farmacéutico que comprende:
 - a- una preparación farmacéutica del compuesto 1-({4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
 - b- una preparación farmacéutica de un inhibidor de mTOR que es everolimus (RAD001), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 111261

Bogotá D.C., Octubre 09 de 2015 - 16:28:25

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	227098233	09/10/2015	6.788.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	132.000.00	132.000.00
			\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-252726- -00010-0000

Fecha: 2015-11-06 17:04:58 Dep 2020 DIR NUEVASCR
 Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

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

Octubre 9 de 2015 - 16:28:28