

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0001927

Solicitud de patente de invención titulada: “FORMAS CRISTALINAS DE N-[3-[(4AR, 7AS)-2-AMINO-6-(5-FLUOROPIRIMIDIN-2-IL)-4,4A,5,7-TETRAHIDROPIRROLO[3,4-D][1,3]TIAZIN-7A-IL]-4-FLUORO-FENIL]-5-METOXI-PIRAZIN-2-CARBOXAMIDA COMO INHIBIDORES DE BACE”

Solicitantes: ELI LILLY COMPANY

Nuestra Ref.: P2017/000019

RESPUESTA AL OFICIO No. 15376, NOTIFICADO EL 18 DE DICIEMBRE DE 2018

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- La Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo carece de suficiencia puesto que no divulga el compuesto cristalino de Fórmula I para que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla ya que divulga el procedimiento general para la preparación de la forma cristalina 2N-[3-[(4aR, 7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrollo[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida (hidrato) a partir de cristales germinales pero no es claro el procedimiento para producir los cristales germinales.

b- En respuesta a lo anterior, respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora sobre lo establecido en la sección 3.3 por el Manual Andino de Patentes (MAP), relacionada directamente con la suficiencia del Capítulo Descriptivo, en donde se señala que el propósito del Capítulo descriptivo es asegurar que: i) la invención contenga la suficiente información técnica para que una persona medianamente versada en la materia

pueda poner en practica la invención, y ii) que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología.¹

Adicionalmente, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre lo establecido en la sección 3.4.3 de la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante, Guía de la SIC), relacionada directamente con el Examen del Capítulo Descriptivo. Específicamente, en la sección 3.4.3.2, relacionada con la suficiencia del Capítulo Descriptivo para invenciones de polimorfos, la Guía de la SIC señala que el Capítulo Descriptivo debe divulgar el polimorfo de manera suficientemente completa para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducirlo. Para cumplir con este criterio, debe haber una descripción detallada de al menos un modo de lograr el polimorfo, es decir se debe divulgar con suficiente detalle todos los pasos esenciales y las condiciones experimentales, para que se pueda reproducir el polimorfo de la invención por medio del proceso que permite su obtención. Además, el Capítulo Descriptivo debe divulgar los elementos esenciales del cristal por medio de técnicas que permitan caracterizarlo y que aporten información estructural del compuesto de forma complementaria. Por último, en esta sección la Guía de la SIC señala que la invención no se considerara suficiente si:

i) No hay una descripción de los métodos de medida usados para determinar los valores de los parámetros de tipo estructural y cristalino del polimorfo reclamado;

ii) Los procesos de preparación divulgados en la invención son idénticos a los del arte previo, pero se afirma haber obtenido un polimorfo diferente, o

iii) **Todos los procesos de preparación divulgados preparan los polimorfos reclamados usando cristales semilla, pero no se describe el proceso para preparar los cristales semillas.**²

Por todo lo anterior, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que el Capítulo Descriptivo de la presente invención describe por lo menos seis procedimientos de preparación de cristales, en donde solo dos de ellos describe el uso de cristales germinales. Particularmente, el Ejemplo 1a describe el procedimiento de formación de la forma cristalina 1 N-[3-[(4aR, 7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4, 4a, 5, 7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida (Forma 1, en el que no se describe el uso de cristales germinales. De manera similar, en el Ejemplo 1b se describen tres procedimientos dirigidos a la formación de la forma cristalina 2 N-[3-[(4aR, 7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4, 4a, 5, 7-tetrahidropirrol [3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida, en el que solo el último

¹ Comunidad andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 3.3, p. 33

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio (2014) Sección 3.4.3.2, p. 185 y 186.

de estos procedimientos describe un procedimiento general para preparación de dicha forma cristalina por medio del uso de un cristal germinal, en donde vale la pena resaltar que dicho ejemplo describe que los cristales germinales de la forma 2 se agregan en una carga de alrededor de 3% en peso a una suspensión previamente tratada. Por último, el Ejemplo 1c describe dos procedimientos de formación de la forma cristalina 3 N-[3-[(4aR, 7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4, 4a, 5, 7-tetrahidropirroló [3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida, en donde el último de ellos describe el uso de un cristal germinal. Por lo tanto, para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que el Capítulo Descriptivo de la presente invención cumple a cabalidad con los criterios de suficiencia establecidos por el MAP y la Guía de la SIC, puesto que este describe diversos procedimientos que permiten que cualquier persona medianamente versada en la materia reproduzca la presente invención, y además **NO** todos los procesos de preparación descritos para la obtención de formas cristalinas **usan cristales semilla**. De hecho, solo uno de los tres procedimientos dirigidos específicamente a la forma cristalina reclamada en la presente invención describe el uso de un cristal germinal, por lo que considero que el Capítulo Descriptivo de la presente invención cumple con el requisito de suficiencia que permite a cualquier persona medianamente versada en la materia a reproducir el compuesto novedoso e inventivo reclamado junto con sus polimorfos.

3. a- La Examinadora señala que el problema técnico a resolver por la invención está dirigido a formas cristalinas de los inhibidores de BACE que hacen posible preparar composiciones farmacéuticas con estabilidad mejorada. Por lo tanto, la Examinadora insiste en que la solución al problema técnico no está completamente soportada por el Capítulo Descriptivo, puesto que no incluye ejemplos de la preparación de las composiciones farmacéuticas y la estabilidad mejorada de los cristales reclamados. De manera similar, el Capítulo Descriptivo no proporciona ensayos comparativos con el arte previo que demuestren los efectos técnicos de la presente invención.

b- En cuanto al soporte del Capítulo Descriptivo, respetuosamente me permito llamar la atención de la Examinadora sobre lo establecido en la sección 4.3.11 por el MAP, relacionada directamente con el soporte en el Capítulo Descriptivo, en donde se señala que las reivindicaciones tienen que estar soportadas en el Capítulo Descriptivo, esto significa que el objeto de cada reivindicación tiene que tener su fundamento en el Capítulo Descriptivo y que su alcance no debe exceder más allá de lo justificado por el contenido del Capítulo Descriptivo y las Figuras.³ Por lo tanto, para cualquier persona medianamente versada en la materia es totalmente claro que el requisito de soporte se encuentra dirigido directamente a las reivindicaciones o materia reclamada, pero no implica que el Capítulo Descriptivo tenga que proporcionar el efecto técnico de la invención. Adicionalmente,

³ Comunidad andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 4.6.11, p. 43

como se señaló anteriormente, el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia cuando describe completamente la invención para que una persona medianamente versada en la materia la reproduzca. Por todo lo anterior, respetuosamente difiero de la opinión de la Examinadora puesto que el problema a resolver y saber si la invención lo resuelve o no, no es un requisito que deba evaluarse al analizar el Capítulo Descriptivo, por el contrario es un requisito que quizás se pueda evaluar en el nivel inventivo o incluso la aplicación industrial.

De hecho, vale la pena resaltar que esta objeción carece de claridad, ya que el requisito de soporte se encuentra dirigido a las reivindicaciones y el Capítulo Descriptivo, en donde contrario al enfoque dado por la Examinadora, los polimorfos reclamados se describen completamente y de manera adecuada en el Capítulo Descriptivo, es decir, están adecuadamente soportados. Adicionalmente, me permito llamar la atención sobre el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollando sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención. Igualmente, me permito resaltar que si el objetivo de la solicitud es un compuesto, el solicitante tiene derecho a reivindicar composiciones farmacéuticas, caracterizados por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar dichas composiciones concretamente, de tal manera que contengan el nuevo compuesto. Por lo tanto, estas reivindicaciones son completamente claras para una persona medianamente versada en la materia, pues sus características esenciales y diferenciadoras del arte previo es que comprenden el compuesto reclamado en la presente solicitud, es decir, la definición específica de otros ingredientes y de sus cantidades limitaría injustamente la materia reclamada en tanto lo que hace novedosas e inventivas a las composiciones es el agente activo que comprende, no los excipientes adicionales. En consecuencia, las reivindicaciones no necesitan reclamar elementos no esenciales de la invención sino solamente las características que los distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales sólo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el inventor está autorizado. Por todo lo anterior, el inventor no está obligado a proporcionar ejemplos de composiciones farmacéuticas o datos de su estabilidad en el Capítulo Descriptivo, y mucho menos ensayos comparativos con el arte previo, para cumplir con el requisito de soporte establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486. Por lo tanto, considero superada la objeción al respecto.

4. a- i) La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2013/151832 (D1) y WO2012/098461 (D2).

La Examinadora establece que D1 es el documento más cercano a la presente invención porque divulga compuestos de tetrahidropirrolotiazina inhibidores de BACE y útiles en el

tratamiento de Alzheimer (página 1, líneas 1 a 20). La diferencia entre D1 y la invención consiste en el sustituyente metoxi-pirazin-carboxamida y el polimorfo cristalino del mismo. La Examinadora señala que no se evidencia un efecto derivado de esta diferencia. Por lo tanto, la Examinadora define que el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿cómo proporcionar un cristal alternativo del compuesto conocido en D1?*

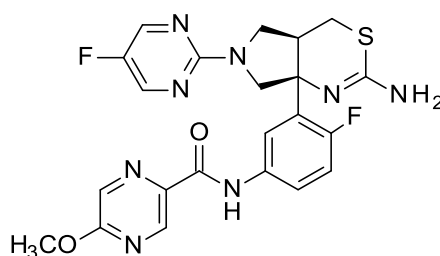
Sin embargo, D2 divulga compuestos derivados de aminodihidrotiazina fusionados inhibidores de BACE y útiles en el tratamiento de Alzheimer (página 1 y 95 y Reivindicación 1). Adicionalmente, D2 divulga el uso del sustituyente metoxi-pirazin-carboxamida sustituyendo el anillo de fenilo en compuestos derivados de amino dihidrotiazinas fusionadas.

Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia siguiendo las enseñanzas de D2 hubiese incluido sustituyente metoxi-pirazin-carboxamida en el compuesto divulgado en D1, llegando de manera obvia a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, la Examinadora señala que aunque la invención proporciona un monocristal alternativo del compuesto cristalino, la invención no divulga una aplicación farmacéutica que muestre una ventaja del uso del monocristal, puesto que D1 y D2 muestran no solo el efecto de inhibición de BACE sino también de las enzimas beta-secretasa Abeta o A β .

ii) Por otra parte, respecto a los argumentos a favor del nivel inventivo presentados en la primera respuesta de fondo, la Examinadora señala que los compuestos divulgados en D1 muestran actividad inhibitoria de la producción de Abeta en células completas (página 115), así como la inhibición de BACE1. Esto podría indicar que el grupo farmacofórico al cual se le atribuye el efecto técnico a la presente invención también está presente en los compuestos de D1 y que la diferencia estructural, en este caso, no es relevante, ya que la persona medianamente versada en la materia que conoce el grupo farmacofórico del compuesto inhibidor de BACE divulgado en D1 fácilmente realizaría modificaciones sobre este grupo farmacofórico dentro de las que incluiría los sustituyentes del compuesto divulgado en D2 del cual también se conoce el efecto inhibidor de BACE. Adicionalmente, la Examinadora señala que verificar que las diferencias estructurales y las formas cristalinas no son relevantes a la hora de demostrar un efecto técnico superior o sorprendente comparación del arte previo.

b- i) En respuesta a las objeciones de la Examinadora en cuanto al nivel inventivo, me permito señalar que la presente invención se encuentra dirigida a un compuesto de fórmula:



que además es cristalino. Así mismo, en las reivindicaciones dependientes 2, 4 y 5 se reclaman como modalidades particulares que están dentro del alcance de la Reivindicación 1, las formas cristalinas 1, 2 y 3 de N-[3-[(4aR,7aS)-2-amino-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-4,4a,5,7-tetrahidropirrol[3,4-d][1,3]tiazin-7a-il]-4-fluoro-fenil]-5-metoxi-pirazin-2-carboxamida, que se encuentran caracterizadas por un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD).

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la invención, y en respuesta a las objeciones de la Examinadora relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁴.

La Guía de la SIC 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). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

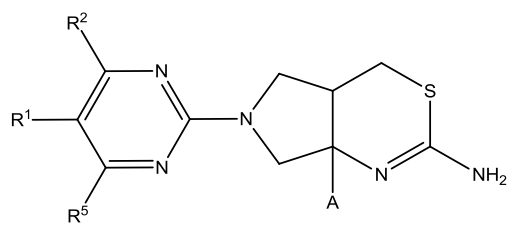
A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que 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 relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”⁵.

⁴ Ibídem, sección 2.13.5, páginas 131-134.

⁵ Ibídem., sección 2.13.5, página 132.

Ahora bien, la Examinadora considera a D1 como el arte previo más cercano, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega la Examinadora en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención, el cual revela un compuesto de fórmula (I):



en donde la definiciones más cercanas son: R¹=F; R²=H; R⁵=H; y A es fenilo.

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

Teniendo en cuenta lo anterior, tal como lo notó la Examinadora, una de las diferencias entre el compuesto de la presente invención y D1, se encuentra en la definición del sustituyente A (recuadro rojo), el cual en el caso de D1 corresponde a un fenilo, mientras que en el compuesto de la presente invención corresponde a un sustituyente N-(4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida, como se puede observar a continuación:

Fórmula (I) de D1; A= fenilo	Compuesto de la presente invención

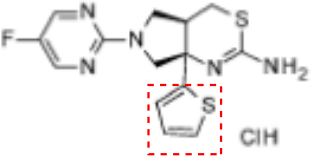
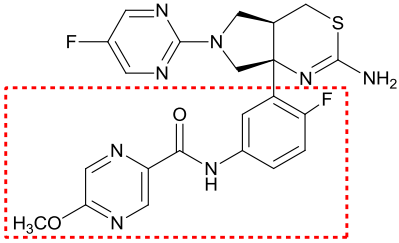
Particularmente, en adición a la única diferencia encontrada por la Examinadora, me permito señalar que los compuestos de D1 y la presente invención tienen las siguientes diferencias estructurales derivadas del sustituyente N-(4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida:

- i) la presencia de un sustituyente flúor en el anillo A fenilo (recuadro rojo);
- ii) la presencia de un anillo B de pirazina (recuadro azul);
- iii) la presencia de un enlazador entre los anillos A y B (flecha verde); y
- iv) la presencia de un sustituyente metoxi en el anillo de pirazina (recuadro café).

Por lo tanto, contrario a lo señalado por la Examinador la presente invención difiere estructuralmente de D1 en cuatro diferencias estructurales que permiten que el ambiente

químico del compuesto cambie, por lo que no se puede asegurar con certezas sin una previa experimentación que la actividad sea la misma.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que D1 solo describe un ejemplo de un compuesto cristalino, que corresponde al Ejemplo 16, en donde se divulga la preparación de una sal de clorohidrato de 5-[(4aR-7aR)-6-(5-fluoropirimidin-2-il)-7a(2-tienil)-4,4a, 5,7-tetradhidropirrolo[3,4-d][1,3]tiazin-2-amina] y sus picos de XRPD. Sin embargo, al comparar la forma cristalina divulgada en D1 con la forma cristalina de la presente invención es evidente que la definición de A en el Ejemplo 16 corresponde al grupo tiofeno (como se observa en el recuadro rojo en la parte de abajo), mientras que la presente invención en esta posición reclama un 4-fluorofenil-5-metoxipirazina-2-carboxamida.

Ejemplo 16 de D1	Compuesto de la presente invención
	

Por todo lo anterior, aunque D1 divulga la preparación de una forma cristalina, este documento no sugiere que el compuesto de la invención tenga esta forma sólida, por lo cual esto corresponde a una diferencia adicional y accesorio (no esencial) con respecto a D1, que si bien, a pesar de encontrarse en la Reivindicación 1, por completa autonomía de la voluntad del solicitante, no es una característica a la que se le pueda atribuir el efecto técnico causado.

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

Así, me permito resaltar que el análisis de patentabilidad como resulta evidente de mi argumentación anterior se centra en las características estructurales de la fórmula molecular, las mismas que producen el efecto técnico de la invención, particularmente, las cuatro diferencias estructurales mencionadas que hacen que el compuesto de la invención inhiba la enzima BACE1 y además inhiba la producción de Abeta en células completas. Es decir, el efecto es completamente atribuible a la estructura molecular reclamada independientemente de si ésta se presenta en forma cristalina o no. Sin embargo, el Solicitante, dentro de su autonomía ha decidido limitar su derecho libremente al compuesto en su forma cristalina, aun sin ser esta una característica esencial que defina la patentabilidad y produzca el efecto técnico.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito llamar la atención sobre los resultados del

ensayo de inhibición de proteasa *in vitro* del Capítulo Descriptivo, en donde los datos obtenidos (páginas 67 a 70 del Capítulo Descriptivo) demuestran que el compuesto del Ejemplo 1, el cual incluye las formas cristalinas reclamadas en la presente invención, inhiben la actividad de la enzima BACE1 recombinante purificada *in vitro*. Particularmente, los ensayos *in vitro* para el compuesto del Ejemplo 1 mostraron un IC₅₀ de 0.615 nM, mientras que el ejemplo 16 de D1 (que divulga la posible forma cristalina) tiene un IC₅₀ de 77.3 nM. Por lo tanto, cualquiera persona medianamente versada en la materia entendería que las diferencias estructurales entre el compuesto reclamado y D1 proporcionan una actividad inhibidora de BACE mejorada.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que los resultados del ensayo neuronal primario de PDAPP, demuestran que de la misma manera el compuesto del Ejemplo 1 inhibe la producción de Abeta en células completas. Por lo tanto, y contrario a la opinión de la Examinadora, existe un efecto ligado a las diferencias estructurales mencionadas anteriormente, es decir, i) la presencia de un sustituyente flúor en el anillo A fenilo (recuadro rojo); ii) la presencia de un anillo B de pirazina (recuadro azul); iii) la presencia de un enlazador entre los anillos A y B (flecha verde); y iv) la presencia de un sustituyente metoxi en el anillo de pirazina (recuadro café).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, respetuosamente difiero del problema técnico planteado por la Examinadora, puesto que la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁶

Pese a lo anterior, la Examinadora plantea el siguiente problema técnico:

“¿Cómo proporcionar un cristal alternativo del compuesto conocido en D1?”

Sin embargo, es claro que este planteamiento no tiene en cuenta el efecto técnico proporcionado por el compuesto reclamado ya que simplemente ignora el compuesto de la presente invención inhiben la actividad de la enzima BACE1 recombinante purificada *in vitro* y la producción de Abeta en células completas.

De esta manera, y teniendo en cuenta el compuesto reclamado en la presente invención, considero válido reformular el problema técnico de la siguiente manera:

⁶ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

“¿cómo modificar los compuestos revelados en el documento D1 para obtener compuestos inhibidores de la producción de Abeta en células completas y BACE1?”

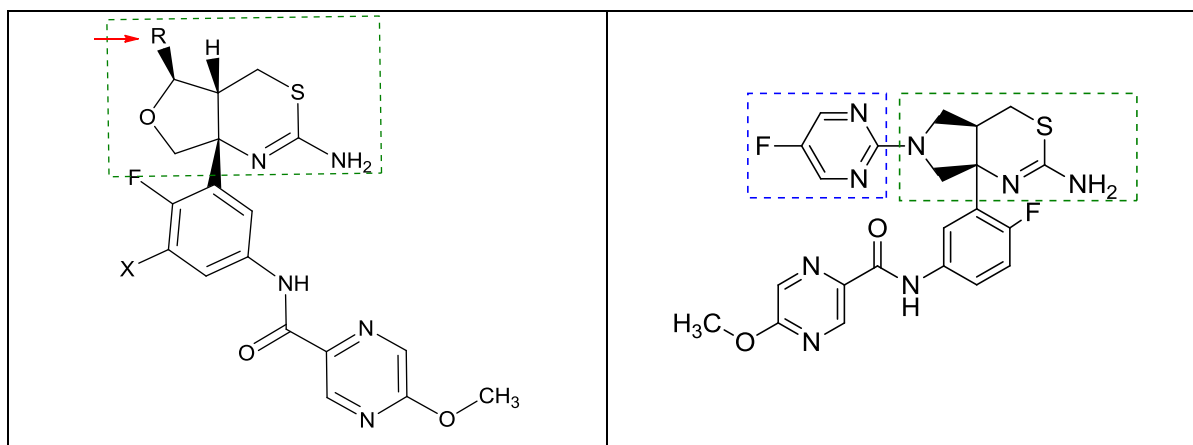
E. **Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.**

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” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 se diferencia de la presente invención en que los compuestos de D1 no divulgan la presencia de un sustituyente flúor en el anillo A fenilo, la presencia de un anillo B de pirazina, la presencia de un enlazador entre los anillos A y B, y la presencia de un sustituyente metoxi en el anillo de pirazina. Adicionalmente, D1 divulga la preparación de una forma cristalina en el Ejemplo 16, sin embargo esta difiere estructuralmente del compuesto reclamado puesto que no presenta el sustituyente 4-fluorofenil-5-metoxipirazina-2-carboxamida, por el contrario divulga un grupo tiofeno. Por lo que D1, no contiene enseñanzas suficientes que guíen a la persona medianamente versada en la materia a eliminar un grupo tiofeno del compuesto del Ejemplo 16 de D1 y sustituirlo específicamente por el grupo 4-fluorofenil-5-metoxipirazina-2-carboxamida, ni hubiera esperado que estos fueran inhibidores de BACE1 e inhibieran la producción de Abeta en células completas, tal como se discutió anteriormente.

En cuanto a D2, este divulga derivados de furotiazina, los cuales difieren de la presente invención no solo en el núcleo de furotiazina (recuadro verde), sino en el sustituyente R definido en D2 como fluoroalquilo (flecha roja), en donde dicho fluoroalquilo se selecciona de monofluorometilo o difluorometilo y en que este no presenta una pirimidina sustituida con flúor (recuadro azul), tal como se puede observar a continuación:

Fórmula (I) de D2	Compuesto de la presente invención
-------------------	------------------------------------



Por lo tanto, las enseñanzas de D2 no conducen solas ni en combinación con D1, de forma evidente a una persona medianamente versada en la materia al compuesto de la presente invención. De hecho, teniendo en cuenta las amplias diferencias estructurales entre estos dos documentos, no existe sugerencia alguna para que la persona medianamente versada en la materia hubiera simplemente extrapolado cualquier enseñanza de D2 para tratar de aplicarla en D1. Incluso si la persona medianamente versada en la materia hubiera combinado las enseñanzas de D1 y D2, el resultado se hubiera alejado de la presente invención. Por ejemplo, la persona medianamente versada en la materia no hubiera estado guiada a incluir un sustituyente fluoro en el anillo de fenilo A de la presente invención, o a ignorar el sustituyente R (fluoroalquilo) de los compuestos revelados en D2. Adicionalmente, ni D1 ni D2 enseñan o motivan a una persona medianamente versada en la materia a la preparación de la forma cristalina del compuesto de la presente invención.

De todo lo anterior se concluye que ninguno de los documentos del arte previo citados por la Examinadora sugiere o enseña sugiere o enseña el compuesto estructuralmente definidos en la Reivindicación 1. Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia no habría sido obvio adicionar el grupo 4-fluorofenil-5-metoxipirazina-2-carboxamida, como el compuesto de la invención tomando las sugerencias de D1 y D2.

iii) Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁷. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁸. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte

⁷ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

⁸ Ibídem.

previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”⁹ (énfasis fuera del texto).*

En el presente caso, nada en D1 o D2 provee enseñanza o sugerencia alguna acerca de la estructura del compuesto reclamado e incluso para incluir el grupo N-(4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida de D2, cambiar el grupo furotiazina de D2 por tetrahidropirrolotiazina y remover el sustituyente R (fluoroalquilo) en los compuestos de D1, para así obtener el compuesto de la presente invención y además esperar que este produjera una inhibición en la producción de Abeta y una inhibición de la BACE1.

iv) Adicionalmente, resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, la Examinadora no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el compuesto aquí reclamado, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis de la Examinadora, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al compuesto de la presente invención siguiendo los argumentos de la Examinadora, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones **anticipadas** corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza la Examinadora, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, La SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”¹⁰ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la

⁹ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

¹⁰ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora, donde supuestamente el desarrollo del compuesto aquí reclamado, así como su efecto técnico, son obvios, 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, la única manera que la persona medianamente versada en la materia hubiera llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un "análisis hindsight" o en retrospectiva, ya que las conclusiones de la Examinadora, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Particularmente, el "análisis hindsight" es evidente considerando que a pesar que D2 menciona el grupo N-(4-fluorofenil)-5-metoxipirazina-2-carboxamida, los compuestos de D2 tienen diversas diferencias en comparación al compuesto de la presente invención. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no tendría una motivación única y en particular para agregar el grupo mencionado a los compuestos de D1 e ignorar el resto de estructura de los compuestos en D2. Más específicamente, la Examinadora simplemente combina las características estructurales conocidas en D1 y D2, basada en las enseñanzas de la presente invención, pero ignorando las demás diferencias entre el arte previo citado y la presente invención. Así entonces, las conclusiones de la Examinadora simplemente apuntan a encontrar las características esenciales del compuesto reclamado en porciones aleatorias del arte previo, como si de armar un rompecabezas se tratara.

v) Por otra parte, las formas cristalinas de compuestos novedosos e inventivos también deben considerarse novedosos e inventivos, puesto que cuando una persona medianamente versada en la materia se enfrenta a la necesidad de desarrollar una forma adecuada de un compuesto, aunque podría intentar preparar una forma cristalina, esta persona no necesariamente elegiría hacerlo y, aunque lo hiciera, no lo haría sin tener una expectativa razonable de que tal forma pueda obtenerse, o que cualquiera de tales formas proporcione propiedades adecuadas. En el presente caso, los datos comparativos proporcionados anteriormente muestran mejoras y ventajas sobre el arte previo. De hecho,

la Guía de la SIC y la MAP señalan que las mejoras pueden ser indicativas de no evidencia. En este sentido, dichos datos deben considerarse como un fuerte indicativo de no evidencia y, por lo tanto, se debe reconocer el paso inventivo.

En conclusión, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, las invenciones deberían considerarse como inventivas cuando la materia reclamada no puede ser derivada del arte previo. La presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada de manera obvia, ni mucho menos podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De lo contrario y teniendo en cuenta todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su segundo examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Pago por examen adicional