

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0010162

Solicitud de Patente de Invención titulada: “NUCLEÓTIDOS DE PURINA β -D-2'-DEOXI-2'- α -FLUORO-2'- β -C-SUSTITUIDO-2-MODIFICADO-N⁶-SUSTITUIDO Y COMPOSICIONES DE LOS MISMOS”

Solicitante: ATEA PHARMACEUTICALS INC.

Nuestra Ref.: P2017/000209

RESPUESTA AL OFICIO No. 4909, NOTIFICADO EL 19 DE JUNIO DE 2019

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 de prórroga previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio en respuesta al primer examen de fondo del 18 de enero de 2019. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto comprende los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 13 y 21 a 23;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14 a 20 y 24 a 26, respectivamente.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- i) El Despacho insiste en que las Reivindicaciones 1, 14 y 17 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2010075554 (D1) y CN103980332 (D2). Particularmente, el Examinador considera a D1 como el arte previo más cercano a las Reivindicaciones 1, 14 y 17 de la invención porque divulga compuestos derivados de fosforamidatos aril adenosina útiles para tratar afecciones producto de una infección producida por el virus de la hepatitis C, el virus del oriente del Nilo, el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el rinovirus, el virus del polio, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea bovina y el virus de la encefalitis japonesa. La diferencia entre D1 y los compuestos de las Reivindicaciones 1, 14 y 17 consiste en que la posición 6 del anillo 2-amino-adenosina se enlaza a un grupo N-metil. No obstante, para el Despacho, esta diferencia no otorga un efecto técnico sobre la replicación del virus de la hepatitis C asociado a la diferencia expuesta, ya que los compuestos de la invención presentan una actividad IC_{50}/IC_{90} comprendida entre $0,004 \mu M > 100 \mu M$ y entre $0,0019 \mu M$ y $65,4 \mu M$, respectivamente, mientras que los compuestos revelados en D2 presentan una actividad IC_{50} menor a $1 \mu M$. Por lo tanto, el problema técnico es “*cómo proporcionar un compuesto alternativo a partir del compuesto revelado en el documento D1*”.

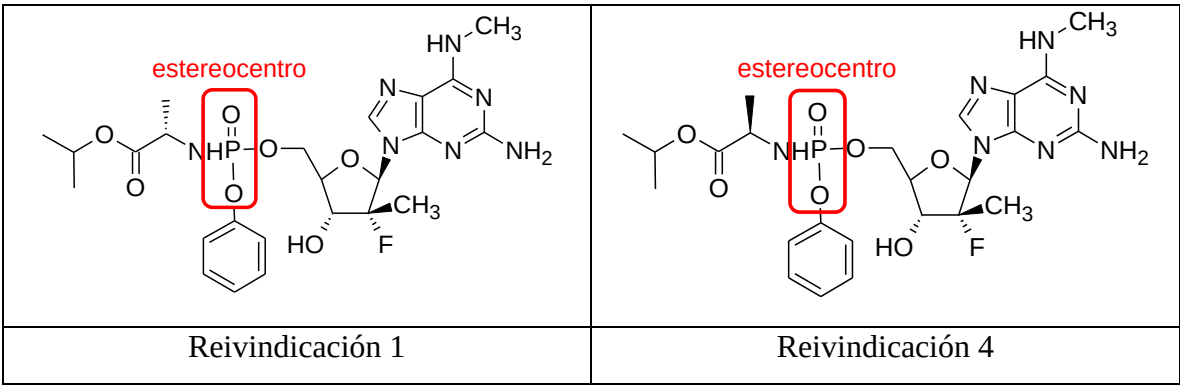
Sin embargo, D2 divulga compuestos que inhiben la replicación del virus de la hepatitis C los cuales enlazan en la posición 6 de su anillo 2-amino-adenosina un grupo N-metil. Por lo tanto, para el Examinador, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a reemplazar en la posición 6 del anillo derivado de 2-amino-adenosina divulgado en D1 el grupo $O-CH_3$ por un grupo N-metil de acuerdo con lo revelado en D2, llegando de manera obvia al objeto de la invención.

ii) Asimismo, el Despacho señala que la invención carece de nivel inventivo a la luz del documento “*Nucleotide prodrugs for HCV therapy*”¹ (D3), y D2, señalando que D3 es el documento más cercano a la invención, ya que divulga compuestos derivados de nucleótidos efectivos para el tratamiento de la hepatitis C, en las cuales las formas cíclicas del fosforamidata son profármacos muy efectivos de las formas no cíclicas. La diferencia entre la invención y D3 es que la materia reclamada comprende un grupo NHMe en la posición 6 del anillo 2-amino-adenosina. Sin embargo, dicha diferencia no pare proveer un efecto técnico inesperado, toda vez que los compuestos reclamados comprenden un IC_{90} entre $0.0019 \mu M$ y $65.4 \mu M$, mientras que el compuesto 37 de D3 comprende un IC_{90} de $0.008 \mu M$.

¹ Therapy. Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 22(1), 23–49

De esta manera, el Despacho señala que la presente invención pretende modificar el compuesto conocido en D3 para proveer compuestos alternativos, lo cual resulta evidente a la luz de D2, ya que enseña compuestos que inhiben la replicación del virus de la hepatitis C, los cuales presentan en su anillo 2-amino-adenosina un NHMe.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio, como señalé en el punto 1 del presente memorial, en donde las Reivindicaciones 1 a 13 y 21 a 23 fueron eliminadas. De esta manera, la invención ahora se encuentra dirigida específicamente al compuesto de las fórmulas que se muestran a continuación, así como sus respectivos estereoisómeros obtenidos por los estereocentros señalados, de acuerdo a las nuevas Reivindicaciones 1 a 6, al igual que composiciones farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, como se indica en las nuevas Reivindicaciones 7 a 9.



ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reivindicada, y en respuesta a las objeciones de la SIC relacionadas con la supuesta falta de nivel inventivo, me permito realizar 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)².

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

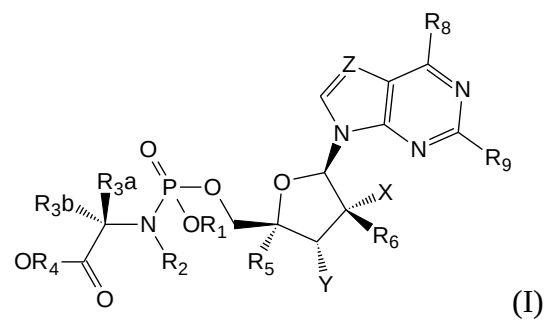
² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

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:

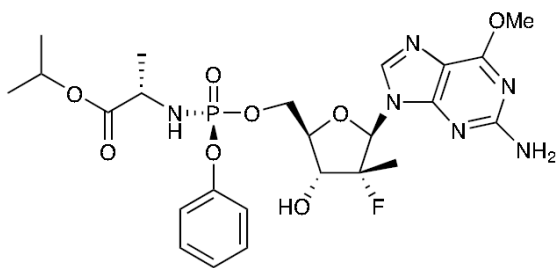
A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

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*”. El Despacho identifica a D1 y D3 como los documentos más cercanos a la invención, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Despacho en su análisis, consideraré también a D1 y D3 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 divulga nucleósidos acíclicos de Formula I útiles en el tratamiento de cualquier condición resultado de una infección por el virus de la hepatitis C, el virus del oriente del Nilo, el virus del dengue, el virus de la fiebre amarilla, el rinovirus, el virus del polio, el virus de la hepatitis A, el virus de la diarrea bovina y el virus de la encefalitis japonesa.



Por su parte, D3 corresponde a una revisión del estado de la técnica relacionada con profármacos de nucleótido para la terapia del virus de hepatitis C, demostrando así el potencial de compuestos a base de 5'-monofosfato nucleósido para la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis C, donde se mencionan 54 compuestos, entre ellos el compuesto 37 mencionado por el Despacho, que podría considerarse el compuesto más cercano a la presente invención:



Compuesto 37

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

Contrario a la opinión de la SIC, la única diferencia entre D1 y los polipéptidos reclamados

En particular, D1 divulga que R^8 y R^9 (recuadros rojo y azul, respectivamente) pueden ser independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR' o NR'₂, heterociclo nitrogenado, alquilC₁-C₆, alquilC₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilC₂-C₆, alquenil halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilC₂-C₆ tal como C≡CH, alquinil C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ halogenados (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R'. En donde R' se selecciona de un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un alquilarilo, un aquiniloC₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueniloC₂-C₆ opcionalmente sustituido o un acilo opcionalmente sustituido.

Es decir, que la Formula I divulga una amplia generalización de un gran número de posibles compuestos. En ese sentido, no hay en D1 ninguna enseñanza explícita en la cual R^8 y R^9 sean específicamente -NHMe y NH₂. Por lo tanto, se requiere de una serie muy grande de sustituciones para llegar a los compuestos de la presente invención. Una persona medianamente versada en la materia habría tenido que escoger justamente el grupo -NHR' en donde R' es un metil para la posición R^8 y NH₂ para la posición R^9 , especialmente en combinación con la selección específica en donde R^6 sea metilo y X sea flúor.

Por su parte, el compuesto más cercano divulgado en D3, citado por el Despacho, se diferencia de los compuestos reclamados en la presente invención toda vez que comprende el grupo OMe en la posición 6 del anillo 2-amino-adenosina, mientras que la materia reclamada en la presente invención incluye el grupo NHMe.

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho cuando afirma que no existe un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 o D3 y la presente invención. Específicamente, el compuesto reclamado en la presente invención (Compuesto 5-2) presenta valores de IC₅₀ de 1.4 nM / 2.8 nM y de IC₉₅ de 9.98 nM / 20.6 nM sobre la actividad antiviral en una infección transitoria del virus de la hepatitis C y una mutación (Cuadro 3), así como una concentración inhibidora sostenida entre 1 y 21 días (Cuadros 4 a 6), y valores de EC₅₀/EC₉₅ del replicón del virus con valores de 4 nM / 28 nM (Cuadro 7).

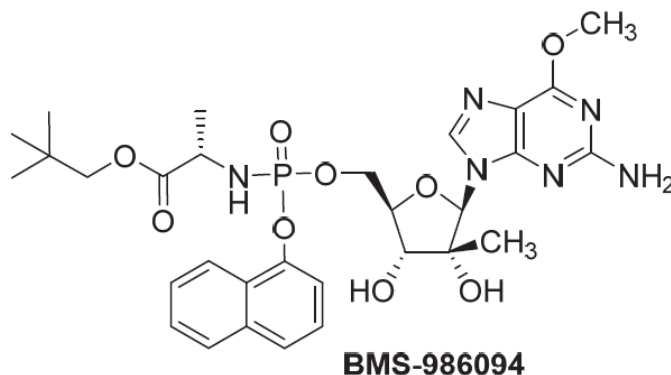
Por su parte, y como he señalado en anteriores oportunidades, los únicos compuestos en D1 para los cuales hay datos biológicos se presentan en la Tabla 4, página 130. Los compuestos 15, 16, 17, 23 y 24 son claramente diferentes a los reclamados en la presente invención, porque son compuestos de fosfonato cíclicos mientras que los compuestos de la presente invención son acíclicos. Los compuestos acíclicos remanentes, es decir, los

compuestos 11, 12, y 14 están sustituidos con un grupo OMe, , o un OH en la posición R⁸. Adicionalmente, los compuestos preferidos en D1 están sustituidos con un

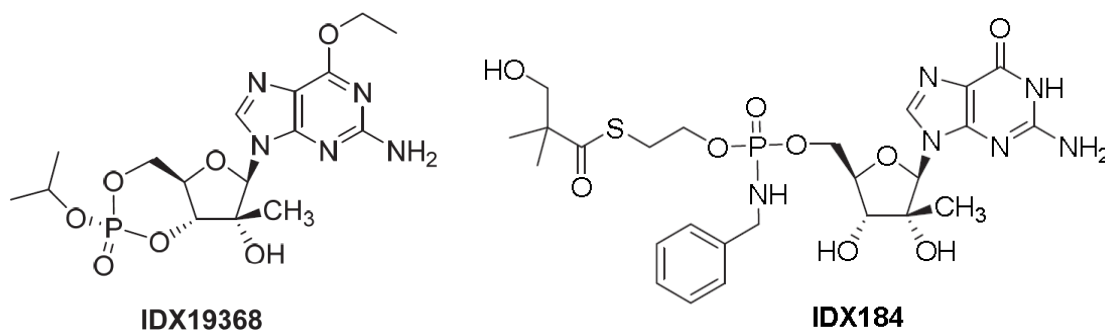
grupo -O(alquilo inferior), -OMe, -OEt, -OiPr, , -OBn, o un -OH en la posición R⁸. No obstante, esta lista de grupos preferidos no se incluye un -NHMe como el seleccionado en la presente invención. Adicionalmente, el Compuesto 11 de D1 es el único que logra valores similares a los de la presente invención, con un valor de EC₉₀ de 20 nM, no obstante, este compuesto no comprende un grupo nitrogenado como en la presente invención, sino el grupo OMe señalado anteriormente. De manera similar, el compuesto citado por el Despacho de D3 comprende un valor EC₉₀ de 8 nM. No obstante, y de manera similar a D1, este compuesto comprende el grupo OMe en lugar del compuesto NHMe en la posición 6 del anillo 2-amino-adenosina.

Esta diferencia estructural resulta relevante para definir los efectos reclamados en la invención, pues es parte del conocimiento de la persona medianamente versada en la materia que **el grupo adenosina sustituido con el grupo OMe como en los documentos citados tiene un historial de toxicidad que conduce a la muerte.** Es bien conocido por la persona medianamente versada en la materia que **compuestos de este tipo no solo fallaron en pruebas clínicas en humanos, sino que también causaron una seria cardiotoxicidad resultando en fatalidades.** Por ejemplo, el compuesto conocido como BMS-986094 fue

descontinuado durante estudios en Fase II y la FDA ubicó al compuesto en espera, como se muestra en una divulgación de prensa por parte de Bristol-Myers Squibb (Anexo 1), un reporte de la revista *Nature* (Anexo 2), y un artículo del *New York Times* (Anexo 3).

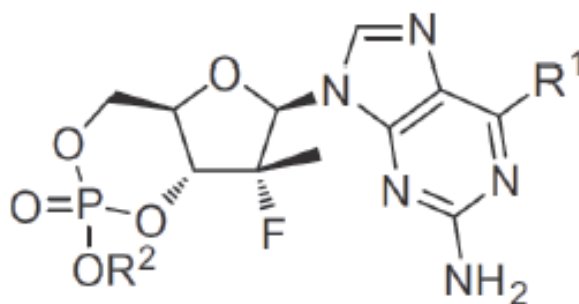


De la misma manera, existe el desarrollo de compuestos nucleósidos en los que se incluye un sustituyente que comprende oxígeno en la posición 6 del anillo de adenosina, IDX184 y IDX19368, en los que el desarrollo de ambos compuestos fue detenido debido a su potencial cardiotoxico. Ambos compuestos comprenden nucleósidos de guanina o derivados de guanina con sustitución de alcóxido que metabolizan en trifosfato de guanina que se deriva en su toxicidad.



Por el contrario, el Compuesto 5-2 de la presente invención se identificó como no-tóxico. Los inventores hallaron que el compuesto se concentra de manera desproporcionada en el hígado por encima del corazón, lo que proporciona una eficacia mejorada (para la hepatitis C basada en el hígado) y a su vez reduce la cardiotoxicidad, como se muestra en el documento *Good, S.S. et al. "AT-337, AT-511 and its Salt Form, AT-527: Novel Potent and Selective Pan-genotypic Purine Nucleotide Prodrug Inhibitors of HCV Polymerase" presented at The Liver Meeting 2016, Boston, MA* (Anexo 4). Este documento también muestra que el Compuesto 5-2 de la presente invención no es metabolizado a nucleobases mutagénicas por parte de la CYP3A4 recombinante humana, mientras que la O⁶-metilguanina es conocida por ser un mutágeno que causa aneuploidía y apoptosis a través de la inhibición de la síntesis de ADN.

De otra parte, si bien D1 menciona el Compuesto 12 que comprende un grupo azetidina en la posición 6 del anillo de adenosina, me permito señalar que hace parte del conocimiento de la persona medianamente versada en la materia que tal sustituyente no es favorable debido a su falta de actividad, baja estabilidad en el hígado y por su efecto citostático, tal y como se muestra en el documento publicado en 2010 por Pharmasset posterior a la publicación de D1 (Anexo 5).



Este documento muestra un análisis de estructura-actividad alrededor de la posición N⁶ y la sustitución del fosfato en nucleósidos cíclicos (como se muestra para R¹ y R² en la estructura anterior), en donde los compuestos con azetidina son los que muestran la menor actividad del estudio, con valores de EC₉₀ entre 7.3 µM y 69.19 µM. Por su parte, el compuesto que muestra actividad (donde R² es metilo) es inestable, mostrando una vida media en una fracción S9 de hígado de tan solo 2.53 horas. Tal compuesto inestable también muestra toxicidad mitocondrial con un valor de CC₅₀ mayor a 100 µM en células CEM y HepG2. Así, los autores del documento mencionado describen discontinuar el estudio con compuestos a base de azetidina debido a los efectos antes mencionados.

Por el contrario, y como se demuestra en el Anexo 4, el Compuesto reclamado en la presente invención no ha mostrado una afectación en la toxicidad mitocondrial a que el trifosfato activo es pobremente incorporado por la polimerasa ARN mitocondrial humana.

De esta manera, y a diferencia de las conclusiones a las cuales llega el Despacho, respetuosamente me permito señalar que, en efecto, la persona medianamente versada en la materia sí reconocería efectos técnicos inesperados de los compuestos reclamados a la luz de los documentos más cercanos a la presente invención, así como los conocimientos del estado de la técnica, toda vez que la materia reclamada provee efectos de inhibición, estabilidad y toxicidad superiores a los de los documentos citados por el Despacho como se indicó anteriormente.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, 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?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente⁴” (énfasis fuera del texto).

El Despacho formula el problema a resolver de la siguiente manera “cómo modificar los compuestos conocidos en D1 [o D3] con el fin de obtener compuestos alternativos”. No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, y a su vez considerando las limitaciones al Capítulo Reivindicatorio Modificado y la evidencia proporcionada respecto a los efectos técnicos de la invención, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: “¿cómo modificar los compuestos del arte previo [D1 o D3] con el fin de proporcionar compuestos útiles contra la hepatitis C con inhibición, estabilidad y toxicidad mejoradas?”

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” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, 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.

Al respecto, respetuosamente me permito señalar nuevamente que, claramente, Gilead Pharmasset LLC, una compañía farmacéutica que tiene gran experiencia en terapia médica

³ Ibídem.

⁴ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

con nucleósidos y nucleótidos y vende entre los volúmenes más altos de los nucleósidos y nucleótidos terapéuticos comercialmente disponibles, consideró y seleccionó cuidadosamente ciertos sustituyentes R⁸ para los compuestos presentados y omitió el grupo NHMe en el desarrollo de D1. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia se vería motivada a alejarse del uso de NHMe como sustituyente para R⁸ basándose en las enseñanzas y divulgaciones en D1.

En este sentido, me permito señalar que se ha observado repetida y sistemáticamente que lo que puede parecer un pequeño cambio en la estructura química de un nucleótido puede proporcionar resultados biológicos inesperados e importantes. De hecho, los expertos en la terapia con nucleótidos están muy familiarizados con el hecho de que pequeños cambios en la estructura de éstos pueden tener un gran efecto sobre la actividad biológica, la toxicidad y la farmacocinética. Por lo tanto, si Gilead Pharmasset LLC omitió el sustituyente -NHMe, es razonable concluir que dicha omisión fue una omisión cuidadosa. De modo que una persona versada en la materia estaría motivada a seleccionar un grupo alcoxi o un

grupo  para la posición R⁸, y no un -NHMe.

Asimismo, D3 no enseña de manera obvia y evidente la modificación estructural necesaria para llegar al compuesto de la presente invención, y mucho menos esperar las consecuencias ya explicadas sobre los efectos de dicha modificación.

Por consiguiente, existe la necesidad de consultar un segundo documento con el fin de superar las diferencias estructurales y la no obviedad de dichas diferencias, así como sus efectos, para lo cual, con el ánimo de continuar analizando las conclusiones a las que llega el Despacho en su examen, consideraré a D2 como dicho segundo documento. Sin embargo, las enseñanzas en D2 no superan estas deficiencias no divulgadas en D1 o D3, porque D2 tampoco proporciona ninguna guía referente a tal sustitución en la posición 6 del anillo de adenosina. Si bien la posición 6 en D2 se puede sustituir con un NHMe, ésta es apenas una opción de una larga lista que incluye H, OMe, OEt, OiPr, NH₂, NHMe, N, N(Me)₂, (Me)NEt, N(Et)₂, SMe, SEt, and SiPr. De hecho, D2 proporciona efectos para los Compuestos 28a y 29a, correspondientes a un nucleósido de uridina, por lo que la persona medianamente versada en la materia se vería motivada a explorar compuestos con una estructura diferente a los compuestos de la presente invención.

Por otro lado, D2 enseña que el supuesto aspecto inventivo de la invención en D2 es el uso del grupo 2'-fluoro-2'-fluorometilo. Específicamente, D2 establece:

“La aplicación de patente de Merck (W002/057425, W2004/000858) divulga 2’-(fluorometil)nucleosidos como fármacos antihepatitis. Las técnicas divulgadas en el arte no enseñan la preparación del 2’-fluoro-2’-(fluorometil)-2’-deoxynucleosidos. En consecuencia, la invención es la primera divulgación de fármacos latentes de 2’-fluoro-2’-(fluorometil)-2’-deoxynucleosidos fosfatos, su preparación y su significativa inhibición del virus de la hepatitis C” (traducción automática).

Los compuestos reclamados en la presente invención **no tienen un grupo 2’-fluorometil** y por lo tanto, no están incluidos en D2. De hecho, D2 intenta distinguir estos 2’-fluoro-2’-fluorometil-2’-desoxi-nucleósidos de los 2’-hidroxi-2’-fluorometil-2’-desoxi-nucleósidos, confirmando que la clave de la invención D2, en todo caso, es el grupo 2’-flúor en combinación con un grupo 2’-fluorometilo. La persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a eliminar una característica esencial de una invención.

Por lo tanto, si una persona medianamente versada en la materia fuera a combinar las enseñanzas de D1 o D3 y D2, el resultado más probable sería una fosforamida sustituida

con un grupo alcoxi o , en la posición 6 del anillo de purina y un grupo 2’-fluoro-2’-fluorometil. Una persona medianamente versada en la materia no llegaría a los fosforamidatos únicos de la presente invención sustituidos con un grupo -NHMe en la posición N⁶ y con sustitución 2’-fluoro-2’-metilo y, de hecho, como bien lo enseñan D1 y D3, se vería motivada a incluir una sustitución a base de oxígeno, de alta toxicidad, o de azetidina, de baja actividad y estabilidad. Por lo tanto, nada en D1 o D3 y D2 enseña o sugiere la estructura específica de los compuestos reclamados en la presente invención.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con la Guía para el Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad (Guía de la SIC), una invención de selección *tiene nivel inventivo si todos los productos del subgrupo presentan un efecto o actividad técnica no descrita en el estado de la técnica y, además, es inesperada...Además, una selección se considera inventiva cuando los elementos seleccionados tienen una ventaja imprevista*⁵. En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o

⁵ Guía para el Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad. 2014. Sección 2.13.7.1

motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados.

Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) 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**⁶. 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 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**”⁷ (énfasis fuera del texto).*

En el presente caso, tal como se demostró anteriormente, nada en D1 o D3 y D2 divulga **explícitamente** la estructura específica de ningún compuesto definido en las Reivindicaciones 1 y 4, caracterizados porque **actividad HCV superior, estabilidad mejorada, y toxicidad reducida**, por lo que el nivel inventivo deberá ser reconocido.

iii) A su vez, respetuosamente me permito señalar que el análisis de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia los compuestos aquí reclamados, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no debe ser 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, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención 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

⁶ Ibídem.

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2

“análisis hindsight” o en retrospectiva. Al respecto, me permito 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”⁸ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la 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 los resultados de este examen, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamados, así como sus propiedades mejoradas, son obvias, 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.

Así, 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 SIC, solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar los compuestos aquí reclamados con las características estructurales de los mismos, esperando obtener los efectos biológicos particulares e

⁸ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. Finalmente, respetuosamente considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Anexo 1: Comunicado de prensa de Bristol-Myers Squibb
- Anexo 2: Reporte de la revista *Nature*
- Anexo 3: Artículo de *The New York Times*
- Anexo 4: *Good, S.S. et al. "AT-337, AT-511 and its Salt Form, AT-527: Novel Potent and Selective Pan-genotypic Purine Nucleotide Prodrug Inhibitors of HCV Polymerase" presented at The Liver Meeting 2016, Boston, MA*
- Anexo 5: Publicación por Pharmasset