

Expediente No. NC2024/0002748
Fecha: 14 Abril 2025

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. NC2024/0002748

Solicitud de Patente de Invención titulada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO [1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPI)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA COMO ACTIVADORES DE GLUCOKINASA”

Solicitante: HUA MEDICINE (SHANGHAI) LTD

Nuestra Ref.: P2024/000007

RESPUESTA AL OFICIO No. 871, NOTIFICADO EL 24 DE ENERO DE 2025
(PRIMER 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, en los siguientes términos:

1. 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 al Capítulo Reivindicatorio modificado voluntariamente el 17 de diciembre de 2024. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 3, y en consecuencia la antigua Reivindicación 4 ha sido redactada como la nueva Reivindicación 1 independiente, y la antigua Reivindicación 8 ha sido redactada como la nueva Reivindicación 5 independiente;

- se eliminan el 1^{er}, 2^{do}, 5^{to}, 6^{to}, 7^{mo}, y 8^{vo} compuestos de la antigua Reivindicación 12 (nueva Reivindicación 9);
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 12, 18 y 19, dirigidas a composiciones farmacéuticas de compuestos específicos, lo que encuentra soporte en las páginas 3 y 20 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustan las numeraciones y dependencias de las reivindicaciones de acuerdo con los cambios mencionados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al 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 inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una limitación drástica de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual siquiere modificarlo.

b. En respuesta a este punto, me permito señalar modificar el título de la presente invención como se muestra a continuación:

“COMPUESTOS DERIVADOS DE ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO [1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPI)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA COMO ACTIVADORES DE GLUCOKINASA”.

3. a- El Despacho declara que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de WO2009/127546 (D1) y WO2009/091014 (D2).

En primer lugar, el Despacho declara que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga compuestos derivados de 2-[4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol como activadores de glucokinasa, útiles para el tratamiento de desórdenes metabólicos como la diabetes tipo II.

La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y los compuestos divulgados en D1, consiste en que R₂ corresponde a -C(O)R₃ (con R₃ siendo alquilo C₁₋₆) ligado al átomo de oxígeno, mientras que en los compuestos de D1 hay un átomo de hidrógeno en la misma posición. Sin embargo, no hay evidencia de que tal diferencia conduzca a un efecto técnico no anticipado en D1, ya que los compuestos divulgados allí ya enseñan que la activación de

glucokinasa es importante para la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato, así como para la secreción de insulina. Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo no provee información que demuestre que los compuestos reclamados tengan propiedades mejoradas o beneficiosas sobre los compuestos de D1, particularmente en relación con el efecto de activación de la glucokinasa.

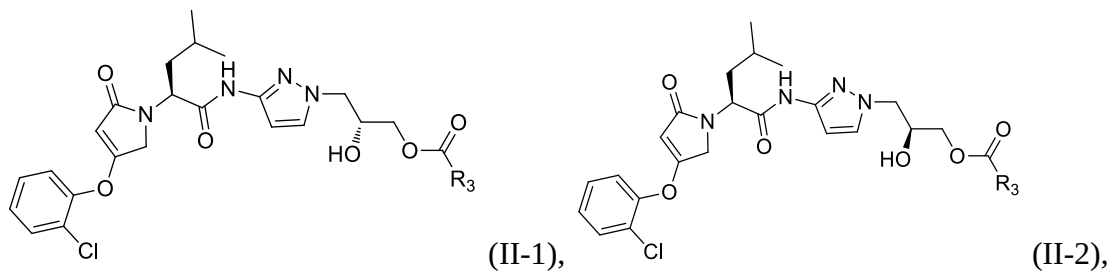
De acuerdo con lo anterior, el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con capacidad para activación de glucokinasa?*

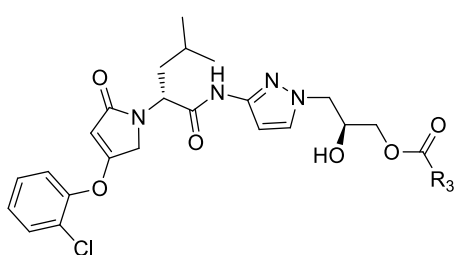
Sin embargo, D2 ya divulga derivados de fenil acetamida como activadores de glucokinasa, en donde el átomo de hidrógeno del -OH terminal es reemplazado por -COCH₃.

En consecuencia, basado en las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada a incluir el grupo COCH₃ en los compuestos de D1, así llegando al objeto de la presente invención de manera obvia.

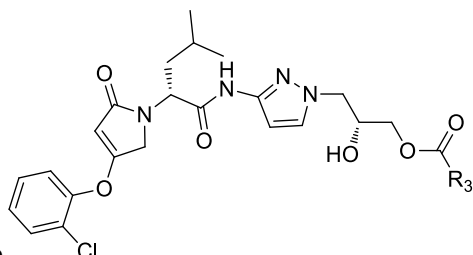
El Despacho agrega que las Reivindicaciones 2 a 4 no contienen características técnicas que aporten nivel inventivo a la Reivindicación 1, y como tal también carecen de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, sin conceder las objeciones del Despacho y únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, se eliminaron las Reivindicaciones 1 a 3, haciendo que la antigua Reivindicación 4 sea la nueva Reivindicación 1, y la antigua Reivindicación 8 la nueva Reivindicación 5. En concordancia, la Reivindicación 1 modificada reclama un compuesto de Fórmula (II-1), (II-2), (II-3), o (II-4), o un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



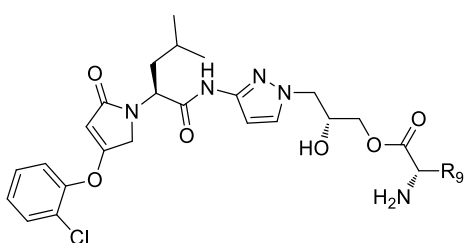


(II-3), o

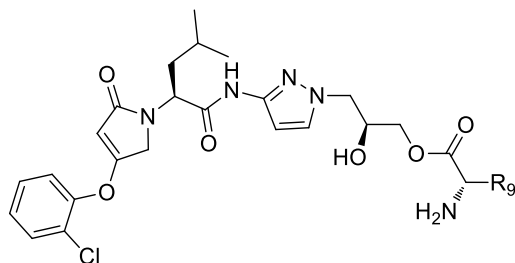


(II-4),

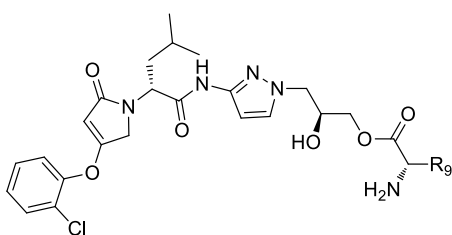
Adicionalmente, la Reivindicación 5 modificada se refiere a un compuesto de Fórmula (III-1), (III-2), (III-3), o (III-4), o un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



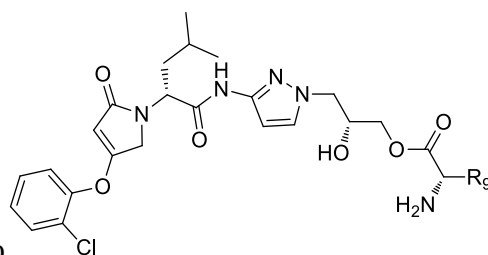
(III-1),



(III-2),



(III-3), o



(III-4),

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con lo establecido en la Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC)¹. Particularmente, 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” o “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 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*

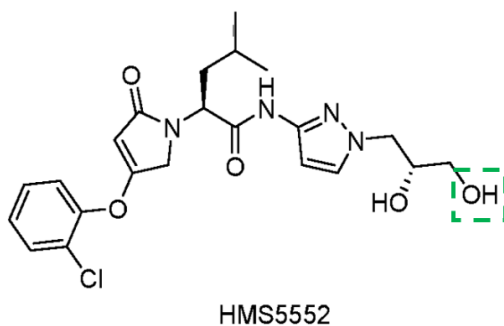
¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad. 2014. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

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”. Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones presentadas en el examen de fondo, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

En particular, dicho documento divulga derivados de pirrolidina de Fórmula I útiles para el tratamiento de enfermedades y desordenes metabólicas como, por ejemplo, la diabetes mellitus tipo II.

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

De acuerdo con el análisis realizado en el presente examen, el Despacho considera que el compuesto 66 de D1 (HMS5552) es el compuesto más cercano estructuralmente a la presente invención.



Como es debidamente señalado en el examen, los compuestos reclamados difieren del compuesto 66 de D1 al menos en el grupo mostrado en el recuadro verde de arriba, *i.e.* los compuestos reclamados comprenden grupos específicos diferentes a hidroxilo.

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

Contrario a la opinión del Despacho, la diferencia estructural mencionada previamente sí lleva a efectos técnicos inesperados. Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre los ejemplos del Capítulo Descriptivo, los cuales muestran que los compuestos reclamados son estables en el fluido gástrico, pero pueden ser eficientemente convertidos en el compuesto parental HMS5552 en fluido intestinal, el cual es eficientemente absorbido hacia el sistema circulatorio para conseguir el propósito de tratar la diabetes.

En particular, como se detalla en el Ejemplo 9, la información experimental muestra que los compuestos reclamados fueron estables en fluido gástrico por 24 horas, y fueron sólo ligeramente degradados en HMS5552, lo que muestra que los compuestos reclamados son estables en condiciones acidas (ver Tabla 2 de la presente solicitud).

En adición, el Ejemplo 10 de la solicitud demuestra que los compuestos reclamados fueron convertidos extensivamente en HMS5552 in Fluido Intestinal Simulado (SIF, pH $6,80 \pm 0,05$; ver Tabla 3 de la presente solicitud). Asimismo, los compuestos reclamados fueron convertidos incluso más rápidamente en HMS5552 en Intestino Humano S9 (HIS90, pH $7,40 \pm 0,05$; ver Ejemplo 11, Tabla 6 de la presente solicitud).

Así, los Ejemplos 9 a 11 demuestran que los compuestos reclamados son estables en fluido gástrico, y pueden ser eficientemente convertidos en HMS5552 en el intestino grueso y delgado, lo que asegura una absorción eficiente del ingrediente activo en el intestino grueso y delgado. En efecto, los estudios farmacocinéticos en ratas también mostraron que los compuestos reclamados fueron metabolizados en el tracto gastrointestinal y enterocitos en HMS5552, el cual es absorbido y luego entra en el sistema circulatorio (ver Ejemplo 13, párrafo [00253] de la solicitud).

Las propiedades mencionadas previamente acerca de los compuestos reclamados conducen además a una función mejorada en la reducción de los niveles de glucosa. El Ejemplo 14 muestra que los compuestos reclamados generan una secreción incrementada de insulina y un efecto reductor de glucosa mayor en comparación con HMS5552 en estudios con ratones (ver párrafo [00267], Figuras 5 y 6 de la solicitud).

Asimismo, en relación con el compuesto del Ejemplo 65 en D1, que es un compuesto intermedio en el proceso de síntesis del compuesto del Ejemplo 66 a partir del tratamiento con ácido clorhídrico acuoso 1N para producir dicho compuesto del Ejemplo 66 (ver D1, página 143, líneas 14 a 17), el Solicitante desea resaltar que los compuestos reclamados muestran una estabilidad mejorada en un ambiente ácido (fluido gástrico) (ver Ejemplo 9 y Tabla 2 de la presente solicitud).

Sumado a lo anterior, me permito destacar que el Solicitante realizó ensayos experimentales adicionales, los cuales me permito anexar al presente memorial (Anexo 1). Al respecto, me permito dirigir la atención del Despacho sobre el Manual Andino para el Examen de Patentes (en adelante, MAP), el cual establece “*ante una objeción por falta de nivel inventivo, el*

solicitante puede aportar pruebas para apoyar ese nivel en forma de argumentos o documentos, por ejemplo, [...] mediante ensayos especialmente comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano”² (énfasis fuera del texto). Valga la pena destacar que la información adicional no corresponde a una ampliación de materia, toda vez que la misma se presenta para demostrar los efectos técnicos de la invención, más no para que sea incluida en el Capítulo Descriptivo.

Particularmente, los datos presentados en el Anexo 1 demuestran un efecto inesperado del Compuesto 3 de la presente solicitud en comparación con el compuesto del Ejemplo 65 de D1. Específicamente, la exposición sérica del fármaco fue comparada entre los dos compuestos en ratones de tipo salvaje a los que se les administró el Compuesto 3 o el compuesto del ejemplo 65 a una dosis de 30 mg/kg. Como puede ser tomado de la Figura 1 del Anexo 1, sólo HMS5552 fue detectado en el grupo tratado con el Compuesto 3, el mismo Compuesto 3 fue indetectable, sugiriendo que el Compuesto 3 fue completamente convertido en el compuesto activo HMS5552 en ratones de tipo salvaje, mientras que el Compuesto del Ejemplo 65 no se detectó (ver Figura 2 del Anexo 1). De hecho, sólo una fracción del compuesto del Ejemplo 65 fue convertida en HMS5552. Consecuentemente, los niveles séricos de HMS5552 en el grupo tratado con el Compuesto 3 es mucho más alto que aquellos del grupo tratado con el Ejemplo 65 (ver Figura 3 del Anexo 1).

En combinación, la información comparativa soporta un efecto inesperado del Compuesto 3 sobre el compuesto del Ejemplo 65 en D1. Como el efecto beneficioso de los Compuestos 6 y 7 (reclamados en la nueva Reivindicación 5) es comparable con el del Compuesto 3 en la solicitud (ver Figura 5 de la solicitud), el efecto superior de los Compuestos 6 y 7 sobre el compuesto del Ejemplo 65 también puede ser establecido. La invención reclamada provee un profármaco que es estable en el fluido gástrico y eficientemente convertido en HMS5552 en el intestino grueso y delgado, lo cual asegura una absorción eficiente del ingrediente activo hacia la circulación sistémica para ejercer su efecto.

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

² Manual Andino para el Examen de Patentes. 2022. Sección 11.9 (Información complementaria y ejemplos comparativos).

la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁴ (Énfasis añadido).

Tomando lo anterior en consideración y, a la luz de las diferencias estructurales y los efectos técnicos descritos anteriormente, el problema técnico objetivo puede ser definido de la siguiente forma: “¿Cómo modificar los compuestos de D1 para obtener activadores de glucokinasa con estabilidad en fluido gástrico, conversión eficiente y capacidades reductoras de glucosa 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.

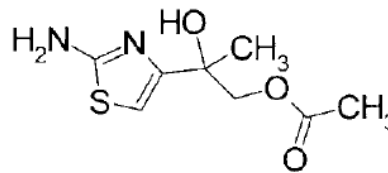
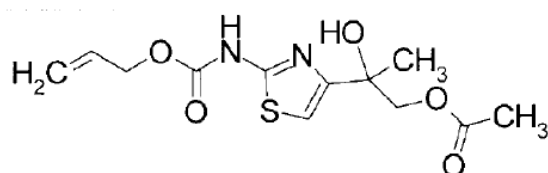
De acuerdo con la Guía de la SIC “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada 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.

En el presente caso, es claro que D1 no provee los elementos necesarios para llegar obvia e inevitablemente a los compuestos reclamados con todas sus características técnicas esenciales. De hecho, D1 no provee la motivación para modificar más allá el grupo hidroxilo en el compuesto estructural más cercano.

Para superar las deficiencias de D1, el Despacho cita a D2 como documento complementario. En particular, el Despacho destaca la estructura de los Compuestos 59 y 60 de D2, que se muestran a continuación:

³ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁴ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.



Sin embargo, el Despacho no explica *por qué* la persona medianamente versada en la materia estaría obviamente motivada a combinar las enseñanzas de D1 y D2, considerando que ambos documentos se refieren a compuestos estructuralmente diferentes (derivados de pirrolidina vs. derivados de tiazol). Adicionalmente, e incluso si hubiera motivación suficiente, no es claro a partir del análisis presentado en el examen *por qué* la persona medianamente versada en la materia estaría obvia e inequívocamente guiada a reemplazar la posición equivalente al sustituyente R₂ y no otras partes de la molécula.

Adicionalmente, y e incluso si el Solicitante aceptara que la combinación de enseñanzas del arte previo citado hubiese guiado inmediata e inevitablemente a la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener la presente invención (que no es el caso), aun así esto no explicaría *cómo* dicha persona medianamente habría tenido una expectativa razonable de que dichas modificaciones habrían conducido inequívocamente a los efectos técnicos mencionados anteriormente.

iii) Considerando lo anterior, es relevante llamar la atención sobre el MAP, que establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado.⁵ De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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***” (énfasis fuera del texto).⁶

En este caso, las enseñanzas de D1 y D2, individualmente o en combinación, no habrían guiado obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la invención reclamada. Además, e incluso si ese fuera el caso, sin el uso de análisis retrospectivo inadmisibles, la persona medianamente versada en la materia no habría podido

⁵ *Ibidem*. Sección 11.11.1.1.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

predecir razonablemente los efectos técnicos específicos de tales moléculas hipotéticas, por el contrario, dicha persona se habría visto forzada a recurrir a experimentación adicional exhaustiva (i.e. pasos de corroboración) para llegar a cualquier conclusión particular en relación con las propiedades funcionales de dichas moléculas.

iv) Adicionalmente, es importante resaltar que, de acuerdo con el MAP, 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 documentos.⁷ Así, el análisis de este requisito no está basado en hallar invitaciones en el arte previo para probar modificaciones aleatorias y arbitrarias, sino en identificar las enseñanzas específicas en tales documentos que provean una guía particular sobre las modificaciones necesarias para llegar inequívocamente a la invención sin ninguna duda o ambigüedad.

En este caso, las objeciones de nivel inventivo elevadas en el examen de fondo evidencian un análisis sesgado del Despacho, en el que simplemente intenta hallar y combinar las características esenciales de la composición reclamada en elementos separados del arte previo, como en un juego de rompecabezas, sin considerar sus enseñanzas en conjunto, y de hecho sin considerar factores importantes relacionados con la posibilidad de combinar las enseñanzas de los documentos citados, así como la inherente impredecibilidad asociada a este tipo de invenciones. De hecho, y como es claramente derivado del análisis anterior, la única forma en la que una persona medianamente versada en la materia llegue a la solución presentada en esta solicitud en una manera obvia basada en el arte previo sería por medio de análisis retrospectivo impermisible una vez que el/ella conoce la información divulgada en el Capítulo Descriptivo.

v) En conclusión, considero respetuosamente que el arte previo citado y el conocimiento común en el campo no habría guiado directamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener obviamente la presente invención esperando razonablemente sus resultados, por lo tanto, no es obvia a la luz del arte previo.

4. En este punto, y sólo a título ilustrativo, deseo destacar que el concepto inventivo abarcado en la presente solicitud ha sido considerado patentable por la Oficina de Patentes de Estados Unidos. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes, en tanto que no obligan al Despacho a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos

⁷ *Ibidem*. Sección 11.4.

de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que el Despacho debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un nuevo examen de fondo, para lo cual anexo el comprobante de pago de la tasa correspondiente. De otra forma, 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 - Datos experimentales adicionales;
- Traducción al español del Anexo 1;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones;
- Recibo de pago por concepto de examen adicional.