

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9878

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución N° 24918 de 20 de mayo de 2024, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPUESTOS DERIVADOS DE PLADIENOLIDA Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN, CON ACTIVIDAD SOBRE EL ESPLICEOSOMA”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la invención no tiene nivel inventivo.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 4 de julio de 2024 con el N° NC2024/0008913, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, EISAI R[&]D MANAGEMENT CO., LTD., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Del nivel inventivo

La sociedad recurrente hace un recuento del contenido de la decisión impugnada y manifiesta su inconformidad con esta. Asimismo, expone los siguientes argumentos:

El análisis de patentabilidad en la Resolución Denegatoria No. 24918 no se realizó de acuerdo con la correcta aplicación del método *problema-solución* para la evaluación del Nivel Inventivo de una invención.

A pesar de que en la Resolución Denegatoria No. **24918** se provee un análisis comparativo de las características técnicas de la invención denegada con la divulgación de los documentos D1 a D3 y se intentara justificar la supuesta falta de Nivel Inventivo aduciendo que los compuestos de dichos documentos pueden ser fácilmente modificados para obtener la materia reivindicada, el Examinador no aplicó adecuadamente el método *problema-solución* aprobado para examinar la actividad inventiva de una solicitud, ni discutió la información real de dicho arte previo que motivaría las modificaciones necesarias para derivar de manera obvia la invención.

De hecho, el Examinador, conociendo la invención de antemano, simplemente identificó porciones estructurales en los documentos complementarios que coincidían con las modificaciones necesarias en los compuestos más cercanos para obtener las mismas estructuras reivindicadas, pero nunca presentó las enseñanzas o sugerencias puntuales en dichos documentos que motivarían la modificación necesaria. Incluso, el Examinador se basó en documentos adicionales que interpretó de manera incorrecta y redujo el reconocimiento del Nivel Inventivo a la existencia de un efecto técnico superior. Como lo reconocería cualquier experto en patentes, este análisis es claramente incoherente y,

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

por lo tanto, los motivos de denegación no son válidos, ya que existen lineamientos particulares para dicha examinación que el Examinador no aplicó o siguió.

Para demostrar lo anterior, considero importante recordar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (*en adelante, Guía de la SIC*), creada por su Despacho, establece que la *obviedad* de una invención se determina a partir de la aplicación del método *problema-solución*, el cual consiste de las siguientes etapas:

(...) la evaluación del nivel inventivo se debe basar en la **motivación** para realizar algún cambio (*es decir, en la indicación para hacerlo*) y no únicamente en la **capacidad** para hacerlo (*es decir, la posibilidad de indicación*). Así las cosas, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el **por qué** la persona versada en la materia en la materia debería llevar a cabo alguna modificación estructural/funcional a partir de las enseñanzas del arte previo, y no si pudiese hacerlo con la simple identificación de porciones estructurales relacionadas.

En la Resolución No. **24918** aquí impugnada, el Examinador supuestamente sigue tales lineamientos y reconoce que los compuestos reivindicados difieren en al menos una manera estructural de los compuestos del arte previo (*por ejemplo, en las opciones de los grupos sustituyentes, estereoquímica, etc.*). A partir de dicha comparación, el Examinador alega que las modificaciones necesarias para convertir los compuestos de la técnica anterior en los compuestos reivindicados son "*de conocimiento general*" y menores. Sin embargo, sin señalar ninguna enseñanza, sugerencia o motivación particular en el arte previo, concluye que un experto en la materia habría estado motivado para modificar los compuestos de los documentos D1 a D3 para producir los compuestos reivindicados.

Es preciso reconocer que el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar (*es decir, si se pueden hacer modificaciones estructurales que se encuentran en compuestos del arte previo*). Aplicar el estándar de "*posibilidad de alcanzar*" haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz de la técnica anterior, aún requiere un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia.

En ausencia de la enseñanza, sugerencia o motivación requerida en el arte previo, es claro que su Despacho está utilizando fragmentos del estado de la técnica sin considerar realmente la enseñanza como un todo. Esto es reflejo de una evaluación "*en retrospectiva*" o *hindsight* del arte previo, ya que el Examinador está tomando deliberadamente porciones estructurales que coinciden con el alcance reivindicado, los cuales cree que se pueden seguir replicar sin ningún esfuerzo técnico en los compuestos de los documentos más cercanos. Sin embargo, no explica ni indica la información puntual y real en el arte previo o los conocimientos generales que motivarían aplicar dichas modificaciones. En otras palabras, no demuestra que efectivamente las enseñanzas de las anterioridades motiven la evidente obtención de la materia reivindicada.

Los cambios estructurales entre los grupos funcionales de los compuestos del arte previo necesarios para obtener la materia reivindicada no son obvios ni rutinarios

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

A lo largo del trámite de la Solicitud denegada, el Examinador que denegó la invención ha insistido que los compuestos de la Reivindicación 1 denegada (*aquellos derivados de la Fórmula I*) se pueden obtener de los compuestos de Fórmula 1 y 2 en D1, puesto que la única diferencia estructural es la existencia de un fenilo (...) en el sustituyente Y en los compuestos de la invención, en vez de un piridinilo (...) como ocurre en los compuestos del arte previo.

El Examinador considera que el cambio de un sustituyente piridinilo por un fenilo es obvio porque *"(...) es de conocimiento general la sustitución de -N= por -CH= en anillos aromáticos, pues es un reemplazo ampliamente usado en el campo del isosterismo. Además, es particularmente conocido el bioisosterismo que existe entre el grupo fenilo y el piridinilo. Por lo tanto, el reemplazo de un radical piridinilo por un fenilo era un intercambio conocido por la persona versada en la materia (...)"* (Página 4 de la Resolución No. 24918, énfasis agregado).

Sin embargo, tales conjeturas frente al conocimiento técnico general **son incorrectas** por al menos dos razones. Primero, y después de una revisión completa de las enseñanzas del artículo Wermuth, C. (2003), dicho documento **no indica** que la sustitución de un átomo de nitrógeno por un átomo de carbono sea un reemplazo rutinario y ampliamente usado en técnicas de isosterismo. De hecho, en la Sección D (*Equivalentes de Anillos*) de dicho documento, página 193, Wermuth (2003) explica que es la sustitución de -CH= por -N= o -CH=CH- por -S- en anillos aromáticos las que han sido las aplicaciones más exitosas en el isosterismo clásico:

(...)

En ninguna parte Wermuth indica que es la sustitución de nitrógeno por carbono (*para justificar el cambio de piridinilo por fenilo*) la que es ampliamente conocida, sino es el reemplazo contrario, carbono por nitrógeno (*el cual, como se discutirá a continuación es técnicamente menos complejo*). Lo anterior es una primera prueba fehaciente de que su Despacho, según el Examinador que denegó la Solicitud, adapta las enseñanzas para hacer parecer como si los cambios estructurales necesarios fueran obvios. Sin embargo, la información real no soporta dicha obviedad y, de hecho, demuestra que se identifican los cambios necesarios a partir de los compuestos revelados, siendo esto logrado únicamente con el beneficio de un razonamiento en retrospectiva inadecuado.

Aunado a lo anterior, el Examinador parece ignorar el hecho de que, si bien la sustitución de un átomo de carbono por nitrógeno es conocida, no todas las sustituciones en anillos aromáticos son exitosas. De hecho, en las mismas páginas 193 y 194, Wermuth indica que tal sustitución puede fallar y que *"(...) uno de los mayores problemas asociados con los reemplazos isostéricos o bioisostéricos en sistemas heterocíclicos es la selección del candidato más adecuado de entre varias docenas de posibles anillos (...)".* Considerando que Wermuth no sugiere la sustitución de nitrógeno por carbono (*que es la opuesta a la realmente divulgada*), no hay certeza de que la misma sea exitosa, simple, o rutinaria, y por lo tanto, no sería obvio reemplazar un sustituyente piridinilo por un fenilo, como lo sugiere el Examinador.

Lo anterior se confirma con la misma información de Wermuth que, en su Tabla 13.6 (*reproducida a continuación*), indica que un anillo de piridina tiene como bioisósteros los anillos de isoxazol o isotiazol:

(...)

Así las cosas, y contrario a las aseveraciones del Examinador en su Resolución Denegatoria, Wermuth en ninguna parte menciona, sugiere, o enseña que existe bioisosterismo entre el grupo fenilo y piridinilo. Nuevamente, se demuestra que sus

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

afirmaciones son infundadas, y el reemplazo entre dichos grupos funcionales no es obvio ni evidente.

Es preciso también notar que la sustitución de un piridinilo por un fenilo tampoco no es simple ni rutinaria dado que la persona versada en la materia muy probablemente no hubiera llegado al fenilo necesario por el simple “reemplazo” de un átomo de nitrógeno por uno de carbono, como lo piensa el Examinador. En realidad, dicha persona fácilmente reconocería que las reacciones necesarias para cambiar dichas estructuras no necesariamente son sintéticamente convenientes.

Al respecto, quisiera traer a colación las enseñanzas del artículo Conboy, A. & Greaney, M. F. (2024) en el que se discuten procesos de síntesis de bencenos a partir de piridinas. Tal como se indica 1940, en la Introducción del documento, el intercambio de átomos de carbono arenos con nitrógeno, y viceversa, recientemente se ha convertido en un enfoque poderoso para alterar la estructura molecular a un nivel detallado. Si bien la obtención de piridinas y sus derivados, a partir de bencenos ha sido ampliamente estudiada, “(...) la reacción inversa, que produce bencenos a partir de piridinas, representa un intercambio potencialmente poderoso que constituye un desafío para los métodos sintéticos actuales (...)” (Segundo párrafo de la sección de Introducción, página 1940, de Conboy & Greaney (2024):

(...)

A partir de lo anterior, es entonces claro que la obtención de fenilos a partir de piridinilos no es tan sencilla como lo hace ver el Examinador. De hecho, todo el artículo de Conboy & Greaney (2024) *-que además fue publicado recientemente, por lo que se considera referencia de último momento en el campo técnico- discute los métodos actuales para realizar dicha conversión (Esquema 1, página 1942) y propone una reacción de síntesis más simple pero que aun así implica modificaciones más allá de un simple reemplazo de átomos.*

A partir de dicha información, la persona versada en la materia reconocería que los pasos sintéticos necesarios para llegar a un sustituyente de fenilo a partir de un piridinilo implicarían, a grandes rasgos, un ataque nucleofílico a la piridina, la apertura del anillo para generar un intermediario de carbo-Zincke, el cierre del anillo, dejando el grupo nitrogenado por fuera de la estructura cíclica, y la aromatización del nuevo anillo para obtener el benceno (Esquema 1C de Conboy & Greaney (2024)):

(...)

La anterior vía sintética no solo implicaría dichos pasos, sino que además todas estas reacciones tendrían que ser llevadas a cabo de una manera selectiva para no afectar los distintos grupos funcionales que la molécula del arte previo presenta en otras partes (*esto considerando que no se puede modificar el piridinilo en los compuestos de D1 de manera aislada, sino debe hacer contemplando toda la estructura química divulgada*). Es así como, contrario a las afirmaciones del Examinador en la Resolución No. **24918** aquí impugnada, los compuestos de la presente invención no son obtenidos por el simple reemplazo de un átomo de nitrógeno por un átomo de carbono para obtener un sustituyente fenilo a partir de un piridinilo. Nuevamente, dicha información refuerza el hecho de que las modificaciones necesarias para obtener la misma materia reivindicada no son obvias ni evidentes.

Las modificaciones necesarias para obtener los documentos del arte previo no son simples cambios en opciones de sustituyentes sino que implican alteraciones estructurales complejas a los compuestos existentes

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Aparte de las aseveraciones frente a la “simpleza” del cambio de sustituyentes a partir del conocimiento técnico general (*que, como se discutió anteriormente, en realidad no sugiere que dichos cambios sean rutinarios u obvios*), el Examinador que denegó la Solicitud indica que los cambios estructurales necesarios son cambios de átomos en las funcionalidad definidas para sustituyentes particulares (*por ejemplo, en la posición equivalente al sustituyente R9 en la Reivindicación 4 denegada, en la posición equivalente al sustituyente R1 en la Reivindicación 5 denegada, o en los sustituyentes de los carbonos 7 y 10 del núcleo central de los compuestos de la Reivindicación 8 denegada*).

Según el Examinador, dichos cambios son sugeridos por las estructuras de los documentos complementarios. Sin embargo, el Examinador pasa por alto características esenciales de dichos compuestos del arte previo, que son relevantes y esenciales para cada invención. Esto es particularmente cierto para los análisis que involucran el documento D2.

Como se discutió durante el trámite, el documento D2 provee sales cuaternarias de los compuestos de Fórmula I, derivados de pladienolida (*resumen de D2*). Como lo reconocería la persona versada en la materia al revisar la Descripción y Reivindicaciones de D2, todos los compuestos de D2 se presentan como sales cuaternarias, en donde la estructura del compuesto derivado de pladienolida forma una sal iónica entre el nitrógeno cuaternario en la estructura cíclica unida al carboxilato en la estructura principal (*designado como Y*) y un anión farmacéuticamente aceptable (*designado como X-*):

(...)

La definición de los compuestos como sales cuaternarias indica que la presencia e inclusión del anión X- es esencial para la estabilidad y eficacia de los compuestos y, por lo tanto, para la solución provista por dicho arte previo. Entonces, las modificaciones supuestamente obvias (*es decir, sustitución de sustituyentes de amonio cuaternario por un sustituyente reivindicado*) son completamente contrarias a las enseñanzas explícitas del arte previo, pues la persona versada en la materia tendría que también eliminar dicho anión X- para obtener la misma estructura de los compuestos reivindicados (*que no están en forma de sal cuaternaria*).

El hecho de omitir la importancia de dicho anión X- en el análisis de patentabilidad indica que el Examinador se ha basado en comparar la invención del Solicitante con algunas enseñanzas dispersas encontradas en el documento D2 que han sido deliberadamente sacadas de contexto, ya que las “sugerencias” que supuestamente conducen a los compuestos denegado provienen de su opinión al saber de antemano lo qué se está reclamando y no del texto de dichos documentos. Nada en D2 sugiere que dicho anión debe eliminarse u omitirse de la estructura completa de los compuestos.

Por lo tanto, respetuosamente me permito recordar *-tal como se discutió anteriormente-* que el principal objetivo de la evaluación del Nivel Inventivo es establecer si la invención reivindicada habría sido obvia para el experto en la materia a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica en la fecha de prioridad, en lugar de ser una especie de “*lista de compras*” mediante la cual, en opinión del Examinador, la invención reivindicada podría reconstruirse “*obviamente*”. Sin confiar en un razonamiento retrospectivo inadecuado, el experto en la técnica no tendría ninguna motivación para modificar los compuestos de D2 para eliminar todos los sustituyentes de amonio cuaternario, incluyendo el anión X-, ni tendría una expectativa razonable de éxito al practicar la invención de D2 al hacerlo.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

El cambio en configuración estereoquímica de los compuestos reivindicados tampoco es una actividad simple o rutinaria y, por lo tanto, no puede derivarse de manera obvia o evidente a partir de los compuestos del arte previo

En la Resolución No. **24918** aquí impugnada, el Examinador alega en múltiples casos que habría sido obvio modificar la estereoquímica de los compuestos del arte previo (como en los anillos de oxirano mencionados en la Reivindicación 6 denegada o el centro quiral del átomo de carbono 2 en el compuesto de la Reivindicación 8 denegada), simplemente porque se conoce la configuración estereoquímica reivindicada. Sin embargo, un experto en la técnica entendería que los cambios estereoquímicos no son modificaciones "simples", particularmente cuando se consideran los efectos complejos de la estereoquímica sobre el comportamiento biológico de un compuesto.

Al respecto, también me permito traer a colación las enseñanzas del artículo de McConathy, J. & Owens, M. J. (2003), el cual discute la importancia de la estereoquímica en la acción de medicamentos, enfatizando el potencial biológico y diferencias farmacológicas entre los 2 enantiómeros de una droga. Según la página 71 de dicho documento, "(...) en un entorno quiral, un enantiómero puede mostrar un comportamiento químico y farmacológico diferente al del otro enantiómero. Como los sistemas vivos son en sí mismos quirales, cada uno de los enantiómeros de un fármaco quiral puede comportarse de manera muy diferente in vivo. En otras palabras, el enantiómero R de un fármaco no necesariamente se comportará de la misma manera que el enantiómero S del mismo fármaco cuando lo toma un paciente (...)" (Énfasis agregado). Esto quiere decir que, a partir de dicha información, una persona versada en la materia no tendría certeza de que el cambio en la configuración estereoquímica de un compuesto mantenga su comportamiento y actividad bioquímica. Esto desmiente las afirmaciones del Examinador al respecto.

McConathy & Owens (2003) complementa lo anterior al especificar que "(...) los 2 enantiómeros de un fármaco quiral pueden diferir significativamente en su biodisponibilidad, tasa de metabolismo, metabolitos, excreción, potencia y selectividad para receptores, transportadores y/o enzimas, y toxicidad (...)" (Página 72, énfasis agregado). Entonces, definitivamente hay ninguna certeza de que el cambio de configuración estereoquímica mantenga las propiedades farmacológicas de los compuestos, por lo que *contrario a la afirmación del Examinador*- no habría sido obvio para un experto en la técnica modificar la estereoquímica de los compuestos del arte previo (por ejemplo, la pladienolida D del documento D3) simplemente en vista de la sugerencia de D2 de que existen configuraciones estereoquímicas alternativas.

Considerando todo lo anterior, y dado que el Examinador no fue capaz de llevar a cabo un correcto análisis de patentabilidad (es decir, no demostró ni proveyó la motivación puntual en los documentos del arte previo para modificar los compuestos similares), resulta indiscutible que la Solicitud denegada es a todas luces inventiva.

Por otra parte, en cuanto a la existencia o no de un efecto técnico superior y/o inesperado, la sociedad recurrente afirma:

(...) Dicha disposición no impone la exigencia de que deba existir un efecto mejorado o sorprendente proporcionado por la invención con respecto a lo existente, sino que la solución planteada por la solicitud no sea una derivación obvia o evidente de lo que ya es conocido dentro del estado de la técnica.

(...) la existencia de un efecto superior no es requisito indispensable para que una solicitud tenga altura inventiva, sino que se requiere que objetivamente la persona

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

versada en la materia no pueda derivar de forma obvia las características reclamadas a partir del arte previo.

Es más, la misma Guía de la SIC, en la página 133, Sección 2.13.5.1, indica que la solución al problema técnico objetivo de una invención no debe implicar necesariamente que esta “(...) *constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares*” (énfasis añadido). Es de suma relevancia tener esto en cuenta porque, como se discutió durante todo el trámite, la Solicitud sí aportó evidencia técnica de la actividad de los compuestos sobre el espliceosoma. A pesar de indicar que no hay evidencia de que las diferentes estructuras proporcionen “(...) *un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba* [el arte previo] (...)”, su Despacho ha reconocido indirectamente que, en todo caso, los compuestos denegados corresponden al menos a una solución alternativa para a la necesidad de obtener compuestos con actividad sobre el espliceosoma. Esto debería ser suficiente para soportar el Nivel Inventivo de una solicitud de patente según la Guía de la SIC.

Quisiera finalmente resaltar que, si bien un efecto técnico mejorado o sorprendente puede ser un indicio de la existencia de Nivel Inventivo, el Examinador debe primero demostrar que la invención reivindicada habría sido obvia para el experto en la materia en vista del estado del arte citado en la fecha de prioridad (no hoy en día). Sin embargo, en ninguna parte de la Resolución aquí impugnada su Despacho demostró lo anterior y simplemente concluyó, ahora que tiene conocimiento de la invención del Solicitante, que los compuestos de los documentos D1 a D3 se pueden modificar estructuralmente, sin demostrar realmente dónde o cómo estos documentos sugieren o motivan dichas modificaciones.

Así las cosas, se encuentra que la Resolución No. **24918** se encuentra mal motivada porque: (i) aplica de forma incorrecta el método *problema-solución*, selecciona fragmentos estructurales en los compuestos del arte previo que anticipan los sustituyentes de la invención pero no justifica ni identifica las divulgaciones puntuales que motivan hacer las modificaciones necesarias; (ii) tergiversa y desconoce los conocimientos técnicos verdaderos frente a los cambios estructurales y estereoquímicos entre grupos funcionales, y (iii) considera de forma incorrecta que debe existir un efecto superior para reconocer el Nivel inventivo, imponiendo un estándar más alto que el establecido por la Ley.

Resulta entonces claro que la práctica deficiente del análisis tanto de la invención como del arte previo de ese Despacho ocasionó que la invención no fuera estudiada tal y como fue concebida y no se tomara en cuenta la altura inventiva detrás del desarrollo de los compuestos reivindicado. Por lo tanto, me permito manifestar que el rechazo arbitrario de una Solicitud que cumple con todos los requisitos establecidos en la ley se constituye en una violación directa de los Artículos 14 y 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Trámite de vía administrativa

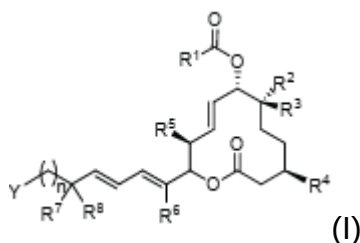
Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán

(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso.

Objeto de la invención

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

De acuerdo con la descripción, la solicitud se refiere a compuestos de fórmula (I)



y composiciones farmacéuticas que los comprenden, siendo dichos compuestos

(...) útiles en el tratamiento del cáncer, particularmente cánceres en los que se sabe que son útiles los agentes que se dirigen al espliceosoma y las mutaciones en el mismo.

Antecedentes administrativos

El caso bajo revisión corresponde a una solicitud tramitada con el radicado bajo el N° NC2020/0013834 del 5 de noviembre de 2020, requerida en tres oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, en virtud de las disposiciones normativas del artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 17498 de 26 de octubre de 2022, N° 3835 de 9 de marzo de 2023 y N° 15890 de 28 de septiembre de 2023.

En el primer requerimiento de fondo, la Oficina elevó objeciones al título de la solicitud inicial, a la descripción por no divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa, y al pliego reivindicatorio del 20 de mayo de 2021 por reclamar materia exceptuada de patentabilidad, contener reivindicaciones relativas a un uso, falta de claridad y por carecer de novedad con base en lo divulgado en los documentos WO2015/175594 -D1- y US2014/275010 -D2-, así como por la ausencia de nivel inventivo según las enseñanzas de la anterioridad D1. El 23 de enero de 2023, la solicitante dio respuesta al Oficio N° 17498 de 2022 presentando argumentos a favor de la patentabilidad de la invención y un pliego reivindicatorio modificado.

En el segundo requerimiento de fondo, esta Superintendencia analizó al pliego reivindicatorio del 20 de mayo de 2021, toda vez que el presentado el 23 de enero de 2023 ampliaba el alcance de la solicitud inicial, por lo que reiteró que se reclamaba materia exceptuada de patentabilidad, reivindicaciones relativas a un uso, señaló la falta de claridad de las reivindicaciones, así como la ausencia de novedad con base en lo divulgado en los documentos D1 y D2 y la falta de nivel inventivo según las enseñanzas de la anterioridad D1. El 25 de julio de 2023, la solicitante dio respuesta al Oficio N° 3835 de 2023 presentando modificación a las reivindicaciones y argumentos sobre la patentabilidad de la invención.

En el tercer requerimiento de fondo, esta Oficina elevó objeciones a las reivindicaciones del radicado N° NC2023/0009860 del 26 de julio de 2023, en particular por la falta de nivel inventivo con base en lo divulgado en los documentos D1, D2, la combinación de las enseñanzas de los documentos D2 y León B, et al. *Drug Discovery* -D3-, así como D1 y D3. El 15 de febrero de 2024, la solicitante dio respuesta al Oficio N° 15890 de 2023, presentando modificaciones a las reivindicaciones y argumentos a favor la patentabilidad de la invención; sin embargo, esta Oficina consideró que no se podían dar por superados los impedimentos para la concesión del derecho exclusivo y decidió denegar la patente, al considerar que la materia no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

(...) Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación.

Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

(...)

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente:

(...) La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial.

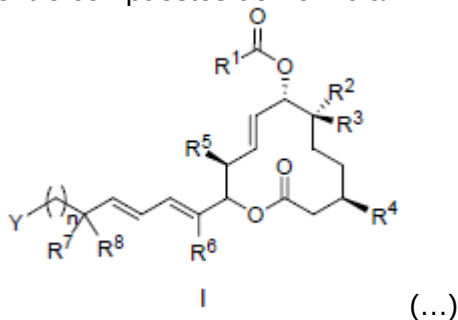
En el caso objeto de la presente revisión, la solicitante presenta un pliego reivindicatorio con el radicado N° NC2024/0014986 del 31 de octubre de 2024, posterior a la radicación del recurso, con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia. Al respecto, se acepta la modificación allegada teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial, toda vez que limita el número de compuestos reclamados en la reivindicación 8, y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias mediante el Recibo N° 87416 del 31 de octubre de 2024.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

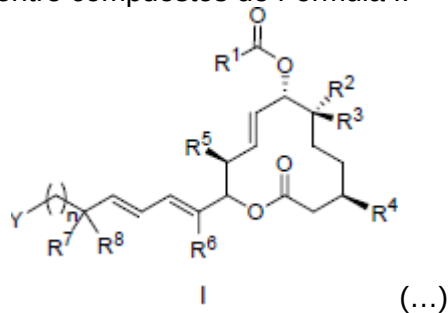
Del alcance de la materia reclamada

El alcance de la materia reclamada en el pliego reivindicatorio con radicado N° NC2024/0014986 del 31 de octubre de 2024, está definido por cinco reivindicaciones independientes de categoría inventiva de producto, las cuales consisten en:

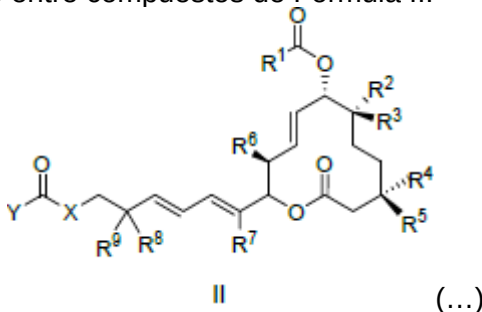
1. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I:



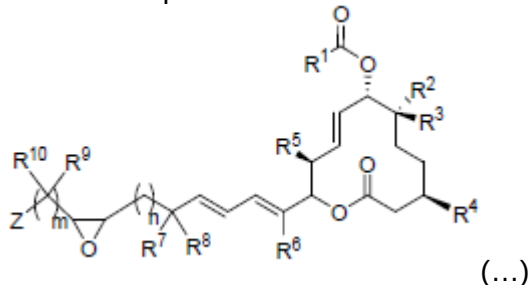
4. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula I:



5. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula II:



6. Un compuesto elegido entre compuestos de Fórmula III:



8. El compuesto 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo]; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

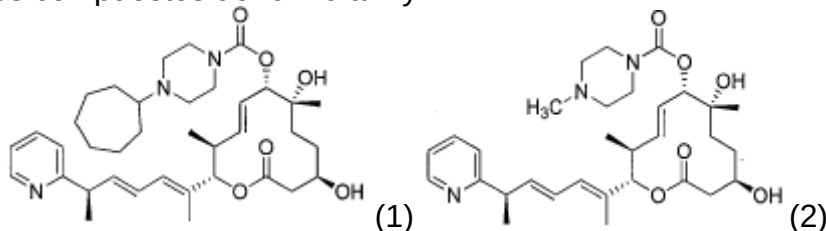
De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486, se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y, por lo tanto, presenta características técnicas similares, es decir, no cumple con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: WO2015/175594 -D1-, US2014/275010 -D2- y León B, et al. *Drug Discovery* -D3-, pertenecen al campo técnico de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada del 09 de abril de 2018.

- Compuestos de fórmula (I) (reivindicación 1)

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica más cercano a la invención corresponde al documento D1, el cual da a conocer los compuestos de fórmula 1 y 2:



Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia entre la invención y los compuestos del documento D1 consiste en que Y se selecciona de hidroxilo, fenilo, tiofenilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, y pirazinilo, mientras que en el documento D1 es piridinilo.

Efecto técnico asociado a la diferencia

Tal como se comunicó en la decisión impugnada, no hay un efecto técnico asociado al hecho que Y sea fenilo, en lugar de piridinilo, toda vez que los compuestos 1 y 2 del documento D1 tienen actividad sobre la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Pág. 4, líneas 10-12); de hecho, dichos compuestos tienen una respuesta máxima alcanzable E_{max} de -86,85% y -66,09% (Pág. 33, Tabla 3), la cual es superior a la reportada para los compuestos 163, 164, 166, 171, 175, 176, 177, 178 y 179 de la invención, que es de -41,520%, 13,281%, 12,323%, -55,378%, -70,521%, -26,377%, -39,524%, -67,607% y -32,036%, respectivamente (Descripción, pág. 606-610, Tabla 13).

Problema técnico objetivo

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la invención consiste en “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

alternativos con actividad sobre el espliceosoma?”, tal como se informó en la decisión impugnada, ante lo cual la sociedad recurrente permaneció silente.

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Ahora bien, es de conocimiento general que el fenilo y el piridinilo son bioisósteros¹, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia, ante la necesidad de compuestos alternativos a los divulgados en el documento D1, tiene suficiente motivación para reemplazar el piridinilo por un grupo fenilo, llegando de manera obvia al objeto de la presente invención.

Al respecto, la sociedad recurrente manifiesta:

(...) tales conjeturas frente al conocimiento técnico general **son incorrectas** por al menos dos razones. Primero, y después de una revisión completa de las enseñanzas del artículo Wermuth, C. (2003), dicho documento **no indica** que la sustitución de un átomo de nitrógeno por un átomo de carbono sea un reemplazo rutinario y ampliamente usado en técnicas de isosterismo. De hecho, en la Sección D (*Equivalentes de Anillos*) de dicho documento, página 193, Wermuth (2003) explica que es la sustitución de -CH= por -N= o -CH=CH- por -S- en anillos aromáticos las que han sido las aplicaciones más exitosas en el isosterismo clásico:

(...)

En ninguna parte Wermuth indica que es la sustitución de nitrógeno por carbono (*para justificar el cambio de piridinilo por fenilo*) la que es ampliamente conocida, sino es el reemplazo contrario, carbono por nitrógeno (*el cual, como se discutirá a continuación es técnicamente menos complejo*). Lo anterior es una primera prueba fehaciente de que su Despacho, según el Examinador que denegó la Solicitud, adapta las enseñanzas para hacer parecer como si los cambios estructurales necesarios fueran obvios. Sin embargo, la información real no soporta dicha obviedad y, de hecho, demuestra que se identifican los cambios necesarios a partir de los compuestos revelados, siendo esto logrado únicamente con el beneficio de un razonamiento en retrospectiva inadecuado.

Sin embargo, la interpretación que hace la sociedad recurrente no es acertada porque Wermuth enseña la **equivalencia de los anillos**, es decir, no solo la sustitución de -CH= por -N= o -CH=CH- por -S- en anillos aromáticos, sino también las sustituciones contrarias, esto es, de -N= por -CH=, o -S- por -CH=CH-. Asimismo, la sociedad recurrente agrega:

(...) el Examinador parece ignorar el hecho de que, si bien la sustitución de un átomo de carbono por nitrógeno es conocida, no todas las sustituciones en anillos aromáticos son exitosas. De hecho, en las mismas páginas 193 y 194, Wermuth indica que tal sustitución puede fallar y que “(...) *uno de los mayores problemas asociados con los reemplazos isostéricos o bioisostéricos en sistemas heterocíclicos es la selección del candidato más adecuado de entre varias docenas de posibles anillos* (...)”. Considerando que Wermuth no sugiere la sustitución de nitrógeno por carbono (*que es la opuesta a la realmente divulgada*), no hay certeza de que la misma sea exitosa,

¹ Camille G. Wermuth (2003), 13 - Molecular Variations Based on Isosteric Replacements, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Páginas 189-214

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

simple, o rutinaria, y por lo tanto, no sería obvio reemplazar un sustituyente piridinilo por un fenilo, como lo sugiere el Examinador.

Lo anterior se confirma con la misma información de Wermuth que, en su Tabla 13.6 (*reproducida a continuación*), indica que un anillo de piridina tiene como bioisósteros los anillos de isoxazol o isotiazol:

(...)

Así las cosas, y contrario a las aseveraciones del Examinador en su Resolución Denegatoria, Wermuth en ninguna parte menciona, sugiere, o enseña que existe bioisosterismo entre el grupo fenilo y piridinilo. Nuevamente, se demuestra que sus afirmaciones son infundadas, y el reemplazo entre dichos grupos funcionales no es obvio ni evidente.

No obstante, la sociedad recurrente desconoce, a pesar de haberlo mencionado previamente, que Wermuth enseña que **la sustitución de -CH= por -N= o -CH=CH- por -S- en anillos aromáticos han sido las aplicaciones más exitosas en el isosterismo clásico**, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia tiene la motivación para reemplazar el piridinilo por un grupo fenilo en los compuestos del documento D1.

Por otra parte, la sociedad recurrente refiere:

(...) la sustitución de un piridinilo por un fenilo tampoco no es simple ni rutinaria dado que la persona versada en la materia muy probablemente no hubiera llegado al fenilo necesario por el simple “reemplazo” de un átomo de nitrógeno por uno de carbono, como lo piensa el Examinador. En realidad, dicha persona fácilmente reconocería que las reacciones necesarias para cambiar dichas estructuras no necesariamente son sintéticamente convenientes.

Al respecto, quisiera traer a colación las enseñanzas del artículo Conboy, A. & Greaney, M. F. (2024) en el que se discuten procesos de síntesis de bencenos a partir de piridinas. Tal como se indica 1940, en la Introducción del documento, el intercambio de átomos de carbono arenos con nitrógeno, y viceversa, recientemente se ha convertido en un enfoque poderoso para alterar la estructura molecular a un nivel detallado. Si bien la obtención de piridinas y sus derivados, a partir de bencenos ha sido ampliamente estudiada, “(...) la reacción inversa, que produce bencenos a partir de piridinas, representa un intercambio potencialmente poderoso que constituye un desafío para los métodos sintéticos actuales (...)” (Segundo párrafo de la sección de Introducción, página 1940, de Conboy & Greaney (2024):

(...)

A partir de lo anterior, es entonces claro que la obtención de fenilos a partir de piridinilos no es tan sencilla como lo hace ver el Examinador. De hecho, todo el artículo de Conboy & Greaney (2024) -que además fue publicado recientemente, por lo que se considera referencia de último momento en el campo técnico- discute los métodos actuales para realizar dicha conversión (Esquema 1, página 1942) y propone una reacción de síntesis más simple pero que aun así implica modificaciones más allá de un simple reemplazo de átomos.

A partir de dicha información, la persona versada en la materia reconocería que los pasos sintéticos necesarios para llegar a un sustituyente de fenilo a partir de un piridinilo implicarían, a grandes rasgos, un ataque nucleofílico a la piridina, la apertura del anillo

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

para generar un intermediario de carbo-Zincke, el cierre del anillo, dejando el grupo nitrogenado por fuera de la estructura cíclica, y la aromatización del nuevo anillo para obtener el benceno (Esquema 1C de Conboy & Greaney (2024)):

(...)

La anterior vía sintética no solo implicaría dichos pasos, sino que además todas estas reacciones tendrían que ser llevadas a cabo de una manera selectiva para no afectar los distintos grupos funcionales que la molécula del arte previo presenta en otras partes (*esto considerando que no se puede modificar el piridinilo en los compuestos de D1 de manera aislada, sino debe hacer contemplando toda la estructura química divulgada*). Es así como, contrario a las afirmaciones del Examinador en la Resolución No. **24918** aquí impugnada, los compuestos de la presente invención no son obtenidos por el simple reemplazo de un átomo de nitrógeno por un átomo de carbono para obtener un sustituyente fenilo a partir de un piridinilo. Nuevamente, dicha información refuerza el hecho de que las modificaciones necesarias para obtener la misma materia reivindicada no son obvias ni evidentes.

Sin embargo, la materia reclamada corresponde a un producto consistente en compuestos de fórmula (I), no la ruta sintética para obtenerlo, razón por la cual, no es posible atribuir alguna ventaja, o efecto a la invención por el hecho de emplear una u otra ruta sintética, como tampoco reconocer nivel inventivo en razón a un procedimiento de síntesis no reclamado.

- **Compuestos de fórmula (I) (reivindicación 4)**

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica más cercano a la invención corresponde al documento D1, el cual da a conocer los compuestos de fórmula 1 y 2.

Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 4 y los compuestos del documento D1 consiste en que el radical R⁹ puede ser hidrógeno, alquilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, mientras que en el documento D1 son alquilo C₁ o cicloalquilo C₇.

Efecto técnico asociado a la diferencia

No hay evidencia de algún efecto técnico asociado al hecho que R⁹ se seleccione de hidrógeno, alquilo C₂₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆, toda vez que los compuestos del documento D1 tienen actividad sobre el espliceosoma, específicamente sobre la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Pág. 4, líneas 10-12); de hecho, dichos compuestos tienen una respuesta máxima alcanzable E_{max} de -86,85% y -66,09% (Pág. 33, Tabla 3), la cual es superior a la reportada para el compuesto 181, del 11,003% (Pág. 610, Tabla 13).

Problema técnico objetivo

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la invención consiste en “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?”, tal como se informó en la decisión impugnada, ante lo cual la sociedad recurrente guardó silencio.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Sin embargo, el documento D2 enseña compuestos análogos de pladienolida que en las posiciones R¹⁰ y R¹¹, equivalentes al radical R⁹ de los compuestos de la invención, los sustituyentes se seleccionan de alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈ (reivindicación 5), por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia, ante la necesidad de compuestos alternativos a los divulgados en el documento D1, tiene suficiente motivación para incorporar grupos alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈ en la posición R⁹, llegando de manera obvia al objeto de la presente invención.

Al respecto, la sociedad recurrente manifiesta:

Las modificaciones necesarias para obtener los documentos del arte previo no son simples cambios en opciones de sustituyentes sino que implican alteraciones estructurales complejas a los compuestos existentes

Aparte de las aseveraciones frente a la “simpleza” del cambio de sustituyentes a partir del conocimiento técnico general (*que, como se discutió anteriormente, en realidad no sugiere que dichos cambios sean rutinarios u obvios*), el Examinador que denegó la Solicitud indica que los cambios estructurales necesarios son cambios de átomos en las funcionalidad definidas para sustituyentes particulares (*por ejemplo, en la posición equivalente al sustituyente R9 en la Reivindicación 4 denegada (...)*

Según el Examinador, dichos cambios son sugeridos por las estructuras de los documentos complementarios. Sin embargo, el Examinador pasa por alto características esenciales de dichos compuestos del arte previo, que son relevantes y esenciales para cada invención. Esto es particularmente cierto para los análisis que involucran el documento D2.

Como se discutió durante el trámite, el documento D2 provee sales cuaternarias de los compuestos de Fórmula I, derivados de pladienolida (*resumen de D2*). Como lo reconocería la persona versada en la materia al revisar la Descripción y Reivindicaciones de D2, todos los compuestos de D2 se presentan como sales cuaternarias, en donde la estructura del compuesto derivado de pladienolida forma una sal iónica entre el nitrógeno cuaternario en la estructura cíclica unida al carboxilato en la estructura principal (*designado como Y*) y un anión farmacéuticamente aceptable (*designado como X-*):

(...)

La definición de los compuestos como sales cuaternarias indica que la presencia e inclusión del anión X- es esencial para la estabilidad y eficacia de los compuestos y, por lo tanto, para la solución provista por dicho arte previo. Entonces, las modificaciones supuestamente obvias (*es decir, sustitución de sustituyentes de amonio cuaternario por un sustituyente reivindicado*) son completamente contrarias a las enseñanzas explícitas del arte previo, pues la persona versada en la materia tendría que también eliminar dicho anión X- para obtener la misma estructura de los compuestos reivindicados (*que no están en forma de sal cuaternaria*).

El hecho de omitir la importancia de dicho anión X- en el análisis de patentabilidad indica que el Examinador se ha basado en comparar la invención del Solicitante con algunas enseñanzas dispersas encontradas en el documento D2 que han sido deliberadamente sacadas de contexto, ya que las “sugerencias” que supuestamente conducen a los

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

compuestos denegado provienen de su opinión al saber de antemano lo qué se está reclamando y no del texto de dichos documentos. Nada en D2 sugiere que dicho anión debe eliminarse u omitirse de la estructura completa de los compuestos.

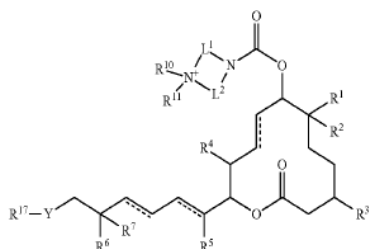
Por lo tanto, respetuosamente me permito recordar *-tal como se discutió anteriormente-* que el principal objetivo de la evaluación del Nivel Inventivo es establecer si la invención reivindicada habría sido obvia para el experto en la materia a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica en la fecha de prioridad, en lugar de ser una especie de “*lista de compras*” mediante la cual, en opinión del Examinador, la invención reivindicada podría reconstruirse “*obviamente*”. Sin confiar en un razonamiento retrospectivo inadecuado, el experto en la técnica no tendría ninguna motivación para modificar los compuestos de D2 para eliminar todos los sustituyentes de amonio cuaternario, incluyendo el anión X⁻, ni tendría una expectativa razonable de éxito al practicar la invención de D2 al hacerlo.

Sin embargo, se recuerda que, en el presente caso, el documento D2 es complementario y el estado de la técnica cercano a la invención, el documento D1, enseña compuestos derivados de pladienolida que no tienen estructura de sal de amonio cuaternario, por lo que las enseñanzas del documento D2 son relevantes y orientan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para llegar al objeto de la presente invención.

- **Compuestos de fórmula (II) (reivindicación 5)**

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica cercano a la invención corresponde al documento D2 el cual da a conocer análogos a pladienolida en forma de sales cuaternarias:



(Fórmula IV, reivindicación 19)

Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y los compuestos divulgados en el documento D2 consiste en la definición del radical R¹ y la estereoquímica específica de los compuestos.

Efecto técnico asociado a la diferencia

No hay evidencia de algún efecto técnico asociado a la definición del radical R¹ y a la estereoquímica específica de los compuestos, toda vez que los compuestos del documento D2 tienen actividad sobre la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Pág. 4, párr. [0098]); por ejemplo, la respuesta máxima alcanzable del compuesto 30 es de -86 %, con una GI₅₀ de 76,1 nM (Pág. 46, Tabla 5), mientras que el compuesto 62 de la solicitud tiene una E_{max} de -92,429% y una GI₅₀ de 278,544 nM (Descripción, Pág. 610, Tabla 13). Por lo tanto, los compuestos de D2 tienen una E_{max} comparable a los de la invención en estudio y GI₅₀ superior.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Problema técnico objetivo

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la invención consiste en “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D2 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?”, tal como se informó en la decisión impugnada, ante lo cual la sociedad recurrente permaneció silente.

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Ahora bien, el documento D3 enseña compuestos con actividad sobre espliceosoma que anticipa la estereoquímica de los compuestos de la invención, así como el grupo metilo y cicloheptilpiperazinilo como sustituyentes en la posición R¹ (Figura 1 y 6), de manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia ante la necesidad de compuestos alternativos a los divulgados en el documento D2, tiene suficiente motivación para incorporar grupos metilo o cicloheptilpiperazinilo en la posición equivalente R¹ y seleccionar la estereoquímica sugerida en la anterioridad D3, llegando así al objeto de la presente invención sin necesidad de emplear actividad inventiva.

Ahora bien, la sociedad recurrente considera:

(...) el documento D2 provee sales cuaternarias de los compuestos de Fórmula I, derivados de pladienolida (*resumen de D2*). Como lo reconocería la persona versada en la materia al revisar la Descripción y Reivindicaciones de D2, todos los compuestos de D2 se presentan como sales cuaternarias, en donde la estructura del compuesto derivado de pladienolida forma una sal iónica entre el nitrógeno cuaternario en la estructura cíclica unida al carboxilato en la estructura principal (*designado como Y*) y un anión farmacéuticamente aceptable (*designado como X-*):

(...)

El hecho de omitir la importancia de dicho anión X- en el análisis de patentabilidad indica que el Examinador se ha basado en comparar la invención del Solicitante con algunas enseñanzas dispersas encontradas en el documento D2 que han sido deliberadamente sacadas de contexto, ya que las “sugerencias” que supuestamente conducen a los compuestos denegado provienen de su opinión al saber de antemano lo qué se está reclamando y no del texto de dichos documentos. Nada en D2 sugiere que dicho anión debe eliminarse u omitirse de la estructura completa de los compuestos.

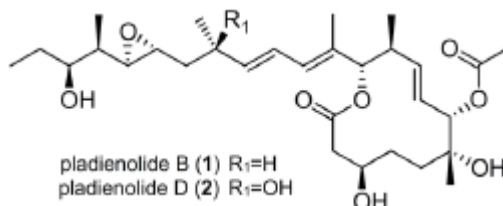
Sin embargo, el documento D3 anticipa compuestos con actividad sobre espliceosoma que no requieren la configuración de la sal de amonio cuaternario, por lo que orienta a la persona del oficio normalmente versada en la materia para llegar al objeto de la presente invención.

- Compuestos de fórmula (III) (reivindicación 6)

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica cercano a la invención reclamada en la reivindicación 6 corresponde al documento D3, el cual da a conocer el compuesto pladienolida D:

Ref. Expediente N° NC2020/0013834



Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 6 y la pladienolida D del documento D3 consiste en la configuración estereoquímica (R),(R) en los átomos de carbono quirales de la porción oxiraniolo en la cadena de heptadienilo unida al núcleo de oxaciclododecanilo de la estructura.

Efecto técnico asociado a la diferencia

No hay evidencia de algún efecto técnico asociado a la diferencia en la configuración estereoquímica (R),(R) en los átomos de carbono quirales de la porción oxiraniolo en la cadena de heptadienilo, toda vez que el compuesto del documento D3 tiene actividad sobre el espliceosoma SF3B (Conclusión, pág. 12061).

Problema técnico objetivo

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la invención consiste en “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D3 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?”, tal como se informó en la decisión impugnada, ante lo cual la sociedad recurrente guardó silencio.

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Sin embargo, el documento D2 enseña compuestos análogos a pladienolida con las cuatro posibilidades de configuraciones estereoquímicas para el anillo de oxiraniolo de la en la cadena de heptadienilo unida al núcleo de oxaciclododecanilo (reivindicación 1), de manera que la persona del oficio normalmente versada en la materia ante la necesidad de compuestos alternativos a los divulgados en el documento D3 tiene suficiente motivación para seleccionar alguna de las configuraciones estereoquímicas de la anterioridad D2, llegando de manera obvia al objeto de la presente invención.

Al respecto, la sociedad recurrente afirma:

El cambio en configuración estereoquímica de los compuestos reivindicados tampoco es una actividad simple o rutinaria y, por lo tanto, no puede derivarse de manera obvia o evidente a partir de los compuestos del arte previo

En la Resolución No. 24918 aquí impugnada, el Examinador alega en múltiples casos que habría sido obvio modificar la estereoquímica de los compuestos del arte previo (como en los anillos de oxirano mencionados en la Reivindicación 6 denegada (...), simplemente porque se conoce la configuración estereoquímica reivindicada. Sin embargo, un experto en la técnica entendería que los cambios estereoquímicos no son modificaciones “simples”, particularmente cuando se consideran los efectos complejos de la estereoquímica sobre el comportamiento biológico de un compuesto.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Al respecto, también me permito traer a colación las enseñanzas del artículo de McConathy, J. & Owens, M. J. (2003), el cual discute la importancia de la estereoquímica en la acción de medicamentos, enfatizando el potencial biológico y diferencias farmacológicas entre los 2 enantiómeros de una droga. Según la página 71 de dicho documento, “(...) en un entorno quiral, un enantiómero puede mostrar un comportamiento químico y farmacológico diferente al del otro enantiómero. Como los sistemas vivos son en sí mismos quirales, cada uno de los enantiómeros de un fármaco quiral puede comportarse de manera muy diferente in vivo. En otras palabras, el enantiómero R de un fármaco no necesariamente se comportará de la misma manera que el enantiómero S del mismo fármaco cuando lo toma un paciente (...)” (Énfasis agregado). Esto quiere decir que, a partir de dicha información, una persona versada en la materia no tendría certeza de que el cambio en la configuración estereoquímica de un compuesto mantenga su comportamiento y actividad bioquímica. Esto desmiente las afirmaciones del Examinador al respecto.

McConathy & Owens (2003) complementa lo anterior al especificar que “(...) los 2 enantiómeros de un fármaco quiral pueden diferir significativamente en su biodisponibilidad, tasa de metabolismo, metabolitos, excreción, potencia y selectividad para receptores, transportadores y/o enzimas, y toxicidad (...)” (Página 72, énfasis agregado). Entonces, definitivamente hay ninguna certeza de que el cambio de configuración estereoquímica mantenga las propiedades farmacológicas de los compuestos, por lo que *contrario a la afirmación del Examinador*- no habría sido obvio para un experto en la técnica modificar la estereoquímica de los compuestos del arte previo (*por ejemplo, la pladienolida D del documento D3*) simplemente en vista de la sugerencia de D2 de que existen configuraciones estereoquímicas alternativas.

Sin embargo, se reitera que el documento D2 es claro al indicar que, independientemente de la configuración estereoquímica en los átomos de carbono quirales de la porción oxiranilo en la cadena de heptadienilo unida al núcleo de oxaciclododecanilo, los derivados de piridina tienen actividad sobre espliceosoma, por lo que orienta de manera clara al técnico medio para modificar la estereoquímica de los compuestos revelados en la anterioridad D3, seleccionando alguna de las configuraciones estereoquímicas de la anterioridad D2.

- **Compuesto 4-cicloheptilpiperazin-1-carboxilato de [(2S,3S,4E,6R)-3-metil-12-oxo-2-[(2E,4E,6S)-6-piridin-2-ilhepta-2,4-dien-2-il]-1-oxaciclododec-4-en-6-ilo] (reivindicación 8)**

Estado de la técnica más cercano a la invención

El estado de la técnica más cercano a la invención corresponde al documento D1 el cual da a conocer el compuesto de fórmula 1.

Diferencia entre la invención y el documento más cercano

La diferencia entre la invención reclamada en la reivindicación 8 y el compuesto divulgado en el documento D1 consiste en que el anillo oxaciclododecenilo no está sustituido en las posiciones 7 y 10, así como en la estereoquímica sobre el carbono 2 de dicho núcleo.

Efecto técnico asociado a la diferencia

No hay evidencia de que el cambio de quiralidad en el carbono 2, o la eliminación de los sustituyentes en los carbonos 7 y 10 del anillo oxaciclododecenilo tenga algún efecto

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

técnico, toda vez que los compuestos del documento D1 tienen actividad sobre la subunidad 1 del espliceosoma SF3B (Pág. 4, líneas 10-12); específicamente, el compuesto 1 tiene una $E_{\max}$ de -86,85% (Pág. 33, Tabla 3), mucho más negativa que el compuesto reclamado, cuya $E_{\max}$ es de -40,649% (Pág. 598, Tabla 13), es decir, el compuesto anticipado por el documento D1 es más efectivo que el reivindicado.

Problema técnico objetivo

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que resuelve la invención consiste en “¿Cómo modificar los compuestos conocidos en D1 con el fin de proporcionar compuestos alternativos con actividad sobre el espliceosoma?”, tal como se informó en la decisión impugnada, ante lo cual la sociedad recurrente permaneció silente.

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Sin embargo, el documento D2 enseña compuestos con actividad sobre espliceosoma, incluyendo los dos estereoisómeros formados respecto del carbono 2, en los que la posición 7 y 10 del anillo oxaciclododecenilo está opcionalmente sustituida con hidrógeno, por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia, ante la necesidad de un compuesto alternativo al divulgado en el documento D1, tiene suficiente motivación para seleccionar otro de los estereoisómeros y mantener las posiciones 7 y del anillo oxaciclododecenilo sin sustituyentes, tal como lo divulga el documento D2, llegando de manera obvia al objeto de la presente invención.

No obstante, la sociedad recurrente afirma:

El cambio en configuración estereoquímica de los compuestos reivindicados tampoco es una actividad simple o rutinaria y, por lo tanto, no puede derivarse de manera obvia o evidente a partir de los compuestos del arte previo

En la Resolución No. 24918 aquí impugnada, el Examinador alega en múltiples casos que habría sido obvio modificar la estereoquímica de los compuestos del arte previo (... el centro quiral del átomo de carbono 2 en el compuesto de la Reivindicación 8 denegada), simplemente porque se conoce la configuración estereoquímica reivindicada. Sin embargo, un experto en la técnica entendería que los cambios estereoquímicos no son modificaciones “simples”, particularmente cuando se consideran los efectos complejos de la estereoquímica sobre el comportamiento biológico de un compuesto (...)

Sin embargo, se reitera que el documento D2 es claro al indicar que, independientemente de la configuración estereoquímica en los átomos de carbono quirales de la porción oxiranilo en la cadena de heptadienilo unida al núcleo de oxaciclododecanilo, los derivados de piridina tienen actividad sobre espliceosoma, por lo que orienta de manera clara al técnico medio para modificar la estereoquímica del compuesto revelado en la anterioridad D1, seleccionando alguno de los estereoisómeros de la anterioridad D2.

Con base en lo anterior, la sociedad recurrente concluye:

(...) dado que el Examinador no fue capaz de llevar a cabo un correcto análisis de patentabilidad (es decir, no demostró ni proveyó la motivación puntual en los documentos del arte previo para modificar los compuestos similares), resulta indiscutible que la Solicitud denegada es a todas luces inventiva.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

Sin embargo, queda en evidencia que la materia reclamada en cada una de las reivindicaciones independientes se deriva de manera obvia del estado de la técnica trasladado en la decisión impugnada, por lo que carece de nivel inventivo.

Por otra parte, en relación con el efecto técnico de cada una de las invenciones reclamadas, la sociedad recurrente afirma:

(...) Dicha disposición no impone la exigencia de que deba existir un efecto mejorado o sorprendente proporcionado por la invención con respecto a lo existente, sino que la solución planteada por la solicitud no sea una derivación obvia o evidente de lo que ya es conocido dentro del estado de la técnica.

(...) la existencia de un efecto superior no es requisito indispensable para que una solicitud tenga altura inventiva, sino que se requiere que objetivamente la persona versada en la materia no pueda derivar de forma obvia las características reclamadas a partir del arte previo.

Es más, la misma Guía de la SIC, en la página 133, Sección 2.13.5.1, indica que la solución al problema técnico objetivo de una invención no debe implicar necesariamente que esta “(...) *constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares*” (énfasis añadido). Es de suma relevancia tener esto en cuenta porque, como se discutió durante todo el trámite, la Solicitud sí aportó evidencia técnica de la actividad de los compuestos sobre el espliceosoma. A pesar de indicar que no hay evidencia de que las diferentes estructuras proporcionen “(...) *un compuesto con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba* [el arte previo] (...)”, su Despacho ha reconocido indirectamente que, en todo caso, los compuestos denegados corresponden al menos a una solución alternativa para a la necesidad de obtener compuestos con actividad sobre el espliceosoma. Esto debería ser suficiente para soportar el Nivel Inventivo de una solicitud de patente según la Guía de la SIC.

Quisiera finalmente resaltar que, si bien un efecto técnico mejorado o sorprendente puede ser un indicio de la existencia de Nivel Inventivo, el Examinador debe primero demostrar que la invención reivindicada habría sido obvia para el experto en la materia en vista del estado del arte citado en la fecha de prioridad (no hoy en día). Sin embargo, en ninguna parte de la Resolución aquí impugnada su Despacho demostró lo anterior y simplemente concluyó, ahora que tiene conocimiento de la invención del Solicitante, que los compuestos de los documentos D1 a D3 se pueden modificar estructuralmente, sin demostrar realmente dónde o cómo estos documentos sugieren o motivan dichas modificaciones.

Sin embargo, contrario a lo afirmado por la sociedad recurrente, se demostró que cada una de las reivindicaciones independientes se deriva de manera obvia del estado de la técnica trasladado en la decisión impugnada, indicando las enseñanzas específicas que orientan a la persona del oficio normalmente versada en la materia a llegar al objeto de la presente solicitud. Ahora bien, en el caso en concreto, los compuestos reclamados tenían un efecto similar o inferior al estado de la técnica, por lo que tampoco era viable reconocer efecto técnico alguno.

Por otra parte, la sociedad recurrente manifiesta:

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

El análisis de patentabilidad en la Resolución Denegatoria No. 24918 no se realizó de acuerdo con la correcta aplicación del método *problema-solución* para la evaluación del Nivel Inventivo de una invención.

A pesar de que en la Resolución Denegatoria No. **24918** se provee un análisis comparativo de las características técnicas de la invención denegada con la divulgación de los documentos D1 a D3 y se intentara justificar la supuesta falta de Nivel Inventivo aduciendo que los compuestos de dichos documentos pueden ser fácilmente modificados para obtener la materia reivindicada, el Examinador no aplicó adecuadamente el método *problema-solución* aprobado para examinar la actividad inventiva de una solicitud, ni discutió la información real de dicho arte previo que motivaría las modificaciones necesarias para derivar de manera obvia la invención.

De hecho, el Examinador, conociendo la invención de antemano, simplemente identificó porciones estructurales en los documentos complementarios que coincidían con las modificaciones necesarias en los compuestos más cercanos para obtener las mismas estructuras reivindicadas, pero nunca presentó las enseñanzas o sugerencias puntuales en dichos documentos que motivarían la modificación necesaria. Incluso, el Examinador se basó en documentos adicionales que interpretó de manera incorrecta y redujo el reconocimiento del Nivel Inventivo a la existencia de un efecto técnico superior. Como lo reconocería cualquier experto en patentes, este análisis es claramente incoherente y, por lo tanto, los motivos de denegación no son válidos, ya que existen lineamientos particulares para dicha examinación que el Examinador no aplicó o siguió.

Para demostrar lo anterior, considero importante recordar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (*en adelante, Guía de la SIC*), creada por su Despacho, establece que la *obviedad* de una invención se determina a partir de la aplicación del método *problema-solución*, el cual consiste de las siguientes etapas:

(...) la evaluación del nivel inventivo se debe basar en la motivación para realizar algún cambio (*es decir, en la indicación para hacerlo*) y no únicamente en la **capacidad** para hacerlo (*es decir, la posibilidad de indicación*). Así las cosas, para la evaluación del nivel inventivo se debe justificar el **por qué** la persona versada en la materia en la materia debería llevar a cabo alguna modificación estructural/funcional a partir de las enseñanzas del arte previo, y no si pudiese hacerlo con la simple identificación de porciones estructurales relacionadas.

En la Resolución No. **24918** aquí impugnada, el Examinador supuestamente sigue tales lineamientos y reconoce que los compuestos reivindicados difieren en al menos una manera estructural de los compuestos del arte previo (*por ejemplo, en las opciones de los grupos sustituyentes, estereoquímica, etc.*). A partir de dicha comparación, el Examinador alega que las modificaciones necesarias para convertir los compuestos de la técnica anterior en los compuestos reivindicados son “*de conocimiento general*” y menores. Sin embargo, sin señalar ninguna enseñanza, sugerencia o motivación particular en el arte previo, concluye que un experto en la materia habría estado motivado para modificar los compuestos de los documentos D1 a D3 para producir los compuestos reivindicados.

Es preciso reconocer que el análisis de la actividad inventiva no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar (*es decir, si se pueden hacer modificaciones estructurales que se encuentran en compuestos del arte previo*). Aplicar el estándar de “*posibilidad de alcanzar*” haría que todas las invenciones no fueran patentables y que el sistema de patentes no funcionara. Sin embargo, la consideración relevante es lo que la persona experta habría hecho en la fecha de prioridad al estar motivada por

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

conocimientos generales e indicaciones en el arte previo. Por lo tanto, llegar al objeto reivindicado de la presente solicitud, a la luz de la técnica anterior, aún requiere un esfuerzo inventivo por parte del experto en la materia.

En ausencia de la enseñanza, sugerencia o motivación requerida en el arte previo, es claro que su Despacho está utilizando fragmentos del estado de la técnica sin considerar realmente la enseñanza como un todo. Esto es reflejo de una evaluación "*en retrospectiva*" o *hindsight* del arte previo, ya que el Examinador está tomando deliberadamente porciones estructurales que coinciden con el alcance reivindicado, los cuales cree que se pueden seguir replicar sin ningún esfuerzo técnico en los compuestos de los documentos más cercanos. Sin embargo, no explica ni indica la información puntual y real en el arte previo o los conocimientos generales que motivarían aplicar dichas modificaciones. En otras palabras, no demuestra que efectivamente las enseñanzas de las anterioridades motiven la evidente obtención de la materia reivindicada.

Sin embargo, contrario a lo afirmado por la sociedad recurrente, se aplicó adecuadamente el método problema-solución, toda vez que los documentos del estado de la técnica empleados se publicaron con anterioridad a la fecha de prioridad reivindicada, aunado al hecho que las enseñanzas de dichas anterioridades orientan de manera clara a la persona del oficio normalmente versada en la materia para llegar al objeto de cada una de las cinco reivindicaciones independientes sin necesidad de emplear actividad inventiva. Así las cosas, no es de recibo el argumento según el cual el análisis de patentabilidad se hizo de manera retrospectiva, por el contrario, se realizó aplicando con rigurosidad las enseñanzas del arte previo, dándole el alcance que los mismos documentos trasladados sugería.

Ahora bien, se puede apreciar que las modificaciones que se han hecho durante el trámite administrativo a las reivindicaciones han estado encaminadas a alejarse del estado de la técnica, excluyendo realizaciones ejemplificadas solo porque se superponen con algunos sustituyentes anticipados por los documentos trasladados.

Aunado a lo anterior, la sociedad recurrente afirma:

(...) la Resolución No. **24918** se encuentra mal motivada porque: (i) aplica de forma incorrecta el método *problema-solución*, selecciona fragmentos estructurales en los compuestos del arte previo que anticipan los sustituyentes de la invención pero no justifica ni identifica las divulgaciones puntuales que motivan hacer las modificaciones necesarias; (ii) tergiversa y desconoce los conocimientos técnicos verdaderos frente a los cambios estructurales y estereoquímicos entre grupos funcionales, y (iii) considera de forma incorrecta que debe existir un efecto superior para reconocer el Nivel inventivo, imponiendo un estándar más alto que el establecido por la Ley.

Resulta entonces claro que la práctica deficiente del análisis tanto de la invención como del arte previo de ese Despacho ocasionó que la invención no fuera estudiada tal y como fue concebida y no se tomara en cuenta la altura inventiva detrás del desarrollo de los compuestos reivindicado. Por lo tanto, me permito manifestar que el rechazo arbitrario de una Solicitud que cumple con todos los requisitos establecidos en la ley se constituye en una violación directa de los Artículos 14 y 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Sin embargo, se reitera que se realizó de manera adecuada el análisis de nivel inventivo, así como se aplicó correctamente el método problema-solución. Adicionalmente, los conocimientos técnicos se aplicaron con rigurosidad, respetando el alcance sugerido por

Resolución N° 9878

Ref. Expediente N° NC2020/0013834

los documentos citados. Finalmente, no se reconoció efecto técnico a la materia reclamada en cada una de las reivindicaciones independientes porque no lo tenía y, en consecuencia, el problema técnico objetivo se planteó como la necesidad de suministrar compuestos alternativos a los enseñados en el estado de la técnica, lo cual es procedente en el marco del método problema-solución aplicado. Así las cosas, el análisis de patentabilidad realizado respetó todas las prerrogativas a favor de la ahora sociedad recurrente, sin embargo, el resultado no es otro distinto que la materia reclamada no cumple con el requisito de nivel inventivo.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 24918 de 20 de mayo de 2024, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a EISAI R[&]D MANAGEMENT CO., LTD., advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 16 de febrero de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2026.02.16
12:06:57 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

Ref. Expediente N° NC2020/0013834