

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. 21117,
NOTIFICADO EL 27 DE NOVIEMBRE DE 2025
(TERCER 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 de prórroga 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 presentado el 5 de septiembre de 2025 en respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 2, 3, 6, 7 y 14;
- se limita la definición de R en la Reivindicación 1 de acuerdo con lo reclamado en la antigua Reivindicación 2;
- en la nueva Reivindicación 2, que corresponde a la antigua Reivindicación 4, se reemplaza el término “o” por “y”;

- se añade la nueva Reivindicación 3, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 8 y 10;
- las nuevas Reivindicaciones 5 a 7, que corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8 a 10, se modificaron para depender de las nuevas Reivindicaciones 1, 5 y 3, respectivamente;
- la nueva Reivindicación 10, que corresponde a la antigua Reivindicación 13, se modificó para especificar que la composición comprende *“cualquiera de los Compuestos de las Reivindicaciones 1 a 9”*;
- 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 de la materia reivindicada originalmente.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones frente al Capítulo Reivindicatorio:

- el Capítulo Reivindicatorio carece de claridad, ya que reclama alrededor de ocho (8) estructuras de tipo Markush diferentes, con definiciones distintas en múltiples reivindicaciones, abarcando un número indefinido de compuestos posibles que no cuentan con soporte en el Capítulo Descriptivo, no definen el alcance de protección y no permiten distinguir la invención del arte previo. El Despacho solicita limitar las reivindicaciones a una generalización razonable de los compuestos sintetizados que han demostrado efecto técnico en el Capítulo Descriptivo;
- la Reivindicación 3 no es clara, ya que menciona “R₉ es la cadena lateral de alanina (Me) o la cadena lateral de valina (iPr)”, pero en el campo técnico “Me” suele referirse a “metilo” e “i-Pr” a “isopropilo”, lo cual resulta confuso;
- la Reivindicación 5 carece de claridad porque depende de la Reivindicación 3, pero la reivindicación 3 define R₉ como alanina o valina, y estos no están definidos en la Reivindicación 5;

- el término “o” no es limitativo y no permite definir de manera inequívoca el alcance de protección pretendido;
- la Reivindicación 10 debería depender de la Reivindicación 3, ya que incluye las mismas características técnicas;
- las Reivindicaciones 1 a 3 no tienen soporte en el Capítulo Descriptivo, ya que las definiciones de los sustituyentes R₃ y R₉ son excesivamente amplias y no le permiten a la persona medianamente versada en la materia definir claramente el alcance de protección pretendido. El Despacho sugiere limitar las reivindicaciones a una generalización razonable de los sustituyentes que estén debidamente respaldados en el Capítulo Descriptivo;
- el Capítulo Reivindicatorio en su conjunto no es conciso, ya que existe un número excesivo de reivindicaciones independientes. En particular, el Despacho señala que se incluyen cuatro reivindicaciones independientes que se refieren a la misma materia;

b- i) En respuesta a estas objeciones, en primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo indiqué en el primer punto del presente memorial. En particular, se eliminaron las Reivindicaciones 2, 3, 6, 7 y 14, por lo cual considero superada cualquier objeción respecto de las mismas.

Adicionalmente, la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 10) ahora depende de la Reivindicación 3, ya que reclama un compuesto que constituye una modalidad preferida de la misma. De manera similar, la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5) depende de la nueva Reivindicación 3, lo que ahora es consistente pues también corresponde a una modalidad particular de la misma. En consecuencia, respetuosamente considero que las objeciones al respecto han sido superadas.

ii) Adicionalmente, únicamente con el objetivo de facilitar el trámite, se limitaron las definiciones de R, y en consecuencia de R₃, de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 2. Por lo tanto, a la luz de las modificaciones introducidas, respetuosamente considero que la materia reclamada no es excesivamente amplia, como señala el Despacho. En particular, la nueva Reivindicación 1, ahora define un alcance más restringido que constituye una generalización razonable, y de hecho limitada, de los compuestos y sustituyentes ejemplificados, y se encuentra plenamente respaldada por el

Capítulo Descriptivo. Por lo tanto, considero respetuosamente que todas las objeciones al respecto han sido completamente superadas.

En cualquier caso, y sin perjuicio de las limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio, me permito señalar que la solicitud del Despacho es excesiva y desproporcionada, ya que no existe requisito legal alguno en la Decisión 486, el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) o la Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC) que obligue al Solicitante a reclamar únicamente lo ilustrado en los Ejemplos, ya que los ejemplos de una solicitud de patente deben ser considerados como modos de realización **ilustrativos** de la invención más que **limitativos**. De hecho, el MAP establece que *“la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta.”¹.*

En este orden de ideas, es claro que el requisito de suficiencia **no implica que todas y cada una de las modalidades comprendidas por un concepto inventivo deban estar ejemplificadas en una solicitud de patente**. Por el contrario, dicho requisito busca determinar si el Capítulo Descriptivo aporta la información necesaria para (i) demostrar que el Solicitante se encontraba en posesión de la invención, (ii) que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva, y (iii) la mejor manera conocida por el Solicitante de ejecutar su invención. Estas condiciones se cumplen en el presente caso, ya que el Capítulo Descriptivo detalla todos los compuestos abarcados por la invención, junto con la metodología necesaria para su producción, así como la información que demuestra los efectos técnicos respectivos.

¹ Comunidad Andina de Naciones. 2022. Manual Andino de Patentes. Sección 3.1.2. Segundo Párrafo

Finalmente, se debe resaltar que los ejemplos descritos en efecto corresponden con ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, pero no constituyen las únicas posibles modalidades comprendidas dentro de dicho concepto. Por lo tanto, un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado y **no únicamente las modalidades específicamente ilustradas en los ejemplos**. De hecho, limitar el alcance únicamente a las modalidades ensayadas o restringiría de manera injusta dicho concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, y facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por lo tanto, considero respetuosamente que la materia reclamada corresponde a una generalización razonable de lo ilustrado en el Capítulo Descriptivo, y solicito respetuosamente que el Despacho retire las objeciones al respecto.

iii) Por otro lado, en relación con el término “o” aún presente en el Capítulo Reivindicatorio modificado, en primer lugar, me permito resaltar que este ha sido reemplazado por “y” en la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 4).

No obstante, es necesario mencionar que dicho término es perfectamente claro para la persona medianamente versada en la materia y es, de hecho, ampliamente utilizado en el ámbito de las patentes a nivel mundial. En el presente caso, el término se emplea para definir un conjunto finito de alternativas claramente delimitadas y no da lugar a una amplitud indebida ni a ambigüedad alguna, ni representa un número excesivo de posibilidades como alega el Despacho.

En este sentido, no resulta del todo claro en que reivindicaciones específicamente el Despacho considera que el término “o” es ambiguo o abarca un número indeterminado de opciones, pues, a manera ilustrativa, la Reivindicación 1 establece que “*R se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -SH o -NH₂*”, lo que representa un grupo cerrado, y de hecho bastante limitado de alternativas. De manera similar, las Reivindicaciones 3 y 4 emplean el término “o” para definir una selección entre dos compuestos específicos. Asimismo, la Reivindicación 10, dirigida a una composición farmacéutica, utiliza el término únicamente para indicar que la composición comprende un compuesto, o un enantiómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, una de estas formas definidas, como es habitual en el Campo técnico.

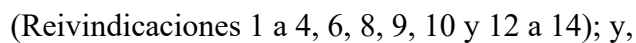
Por lo tanto, y aun cuando el Despacho no ha identificado cuál de estos usos del término “o” considera poco claro, respetuosamente me permito señalar que el uso del término “o” en las presentes reivindicaciones no convierte ninguna característica en opcional o indefinida, sino que define alternativas mutuamente excluyentes dentro de un alcance claramente delimitado. Por ejemplo, en la Reivindicación 3, resulta evidente que el compuesto reivindicado debe corresponder a una de dos opciones expresamente definidas. Este uso de “o” está ampliamente establecido en la redacción de reivindicaciones y permite definir alternativas de manera concisa sin necesidad de una multiplicidad excesiva de reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, el uso de este término no vuelve a las reivindicaciones vagas o confusas; por el contrario, se emplea para caracterizar la materia reivindicada de modo que la persona medianamente versada en la materia pueda determinar su alcance de forma clara e inequívoca.

Además, nuevamente me permito resaltar que el inventor está en el derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y que el Capítulo Reivindicatorio Modificado es claro para la persona medianamente versada en la materia, ya que dicho término se refiere a modalidades comprendidas dentro del concepto inventivo desarrollado, por ejemplo, implicando que ciertos grupos químicos se seleccionan entre una u otra opción. En consecuencia, en el presente caso, los compuestos reclamados son definidos mediante sus características estructurales esenciales, por lo cual modalidades específicas de la invención deberían también ser cubiertas por la patente. Así, la persona medianamente versada en la materia comprendería, por tanto, sin dificultad el alcance de la invención dentro del objeto divulgado en el Capítulo Descriptivo y sería capaz de reproducir la materia reclamada sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

iv) En conclusión, en vista de los argumentos presentados, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia entender clara e inequívocamente el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en sus conocimientos del campo técnico y la información contenida en el Capítulo Descriptivo, sin necesidad de recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

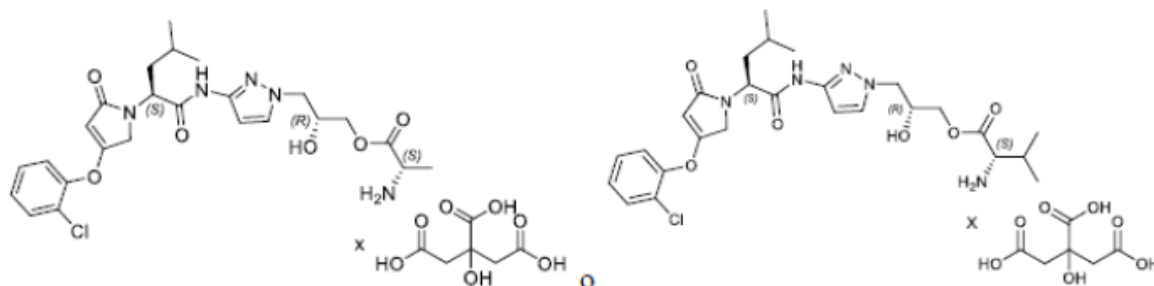
3. a. El Despacho señala que el Capítulo Reivindicatorio carece de unidad de invención *a posteriori*, ya que el concepto inventivo común, *i.e.*, derivados de dorzagliatina,

- **Grupo inventivo 1:** El compuesto derivado de dorzagliatina que se constituye en un profármaco que comprende las estructuras:



Página 7 de 20

- **Grupo inventivo 2:** La sal específica de un profármaco derivado de dorzagliatina que tiene la estructura:



(Reivindicaciones 5, 7 y 11).

En vista de lo anterior, el Despacho sugiere limitar el Capítulo Reivindicatorio a un único concepto inventivo común y presentar las solicitudes divisionales que se consideren pertinentes.

b- En respuesta a esta objeción, y como señalé en respuesta al primer examen de fondo, me permito reiterar que la presente invención está dirigida a profármacos y sus respectivas sales, que comparten una función común como activadores de la glucocinasa, así como el mismo núcleo estructural, es decir, ácido 2-[4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidropirrol-1-il]-4-metilpentanoico, los cuales no son divulgados en el arte previo. Además, los compuestos reivindicados comprenden también un grupo éster terminal – OC(O)R, que tampoco ha sido divulgado en el arte previo citado, por lo cual no hay lugar a una objeción de unidad de invención *a posteriori*.

De acuerdo con lo anterior, y contrario a la interpretación del Despacho, la materia reclamada converge en único concepto inventivo general como lo establece el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que los compuestos comparten las mismas características estructurales esenciales y poseen los mismos efectos técnicos. Dicho concepto no corresponde a un derivado genérico de dorzagliatina, sino a compuestos caracterizados por un núcleo estructural específico y el grupo terminal definidos anteriormente, los cuales no están divulgados ni sugeridos en D3 ni D4.

Así las cosas, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto satisface el requisito de unidad de la invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486, ya que los compuestos reclamados hacen parte de un único concepto inventivo, el cual está definido por unas características estructurales particulares que le confieren el mismo

efecto técnico a sus distintas variantes, de manera tal que una persona medianamente versada en la materia puede comprender inequívocamente el alcance y la relación estructural y funcional entre las diversas modalidades del concepto inventivo reclamado.

4. a- El Despacho declara que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D3 y D4.

i) En particular, D3 es considerado como el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga derivados de dorzagliatina (HMS5552) como activadores de glucokinasa para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo II.

El Despacho señala que la diferencia entre la presente invención y D3 consiste en que la presente solicitud comprende el grupo funcional $-C(O)R_3$ como sustituyente del H del grupo OH terminal. No obstante, el Despacho afirma que no hay evidencia de que la inclusión de dicho grupo funcional proporcione un compuesto con algún efecto técnico diferente al proporcionado por D3, puesto que mejorar la farmacodinamia del compuesto HMS5552 para el tratamiento o la prevención de enfermedades como la diabetes ya había sido previsto en dicho documento.

De acuerdo con lo anterior, el Despacho considera que el problema técnico objetivo que pretende resolver la presente invención es: “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D3 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?”.

Sin embargo, la inclusión del grupo funcional $-C(O)R_3$ ya está divulgada en D4, que se refiere a las estrategias que se usan en la formación de profármacos, donde el H del $-OH$ terminal de los fármacos conocidos se sustituye con un grupo $-C(O)R_1$, donde R_1 se selecciona de múltiples opciones como fenilo, piridilo, entre otros. Por lo tanto, el Despacho concluye que, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir el grupo $-C(O)R_1$ de D4 en el compuesto de D3, llegando de manera obvia a la Reivindicación 1.

Adicionalmente, D3 enseña los estereoisómeros del compuesto conocido como dorzagliatina y una composición farmacéutica que comprende un compuesto activador de la glucokinasa y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. De igual manera, D4 enseña que el

sustituyente R_1 (equivalente a R_3) puede seleccionarse de piridilo, fenilo sustituido con un OH, entre otros.

A partir de lo anterior, el Despacho concluye que las Reivindicaciones 2 a 4 y 6 no contienen ninguna característica técnica que aporte nivel inventivo a la Reivindicación 1 y también carecen de nivel inventivo. De forma análoga, las Reivindicaciones 8 a 13 también carecen de nivel inventivo, ya que los compuestos allí reclamados comparten las mismas características técnicas de la Reivindicación 1.

ii) Por otro lado, el Despacho afirma que D3 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 3, ya que divulga derivados de dorzagliatina (HMS5552) como activadores de glucokinasa para el tratamiento de enfermedades metabólicas como la diabetes tipo II.

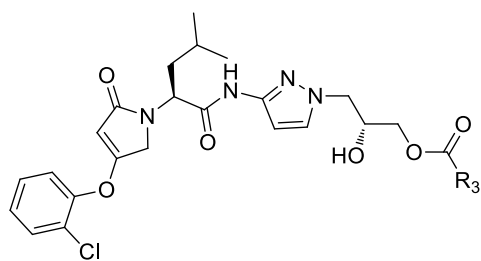
La diferencia entre la invención definida entre la Reivindicación 3 y D3 consiste en la presencia del grupo funcional seleccionado de $-C(O)CH(NH_2)R_9$ como sustituyente del H del grupo OH terminal. No obstante, no hay evidencia de que tal diferencia lleve a un efecto técnico diferente al ya anticipado por D3.

Además, D4 divulga la inclusión del grupo funcional $-C(O)CH(NH_2)R_9$, ya que muestra las estrategias que se usan en la formación de profármacos, donde el H del $-OH$ terminal de los fármacos conocidos se sustituye con un grupo $C(O)CH(NH_2)R^1$. Por lo tanto, el Despacho concluye que la persona medianamente versada estaría motivada por D4 a incluir un grupo $C(O)CH(NH_2)R^1$ en el compuesto de D3, llegando de forma obvia a la Reivindicación 3.

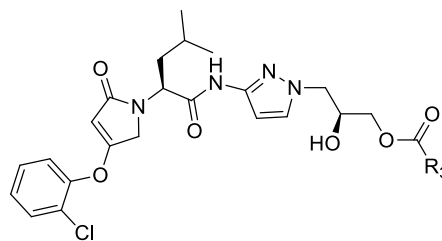
Adicionalmente, D3 divulga estereoisómeros de dorzagliatina y una composición farmacéutica que comprende un compuesto activador de la glucokinasa y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Asimismo, D4 enseña que R_1 (equivalente a R_9) puede seleccionarse de isopropilo. Por lo tanto, el Despacho concluye que las Reivindicaciones 10, 12 y 14 también carecen de nivel inventivo, ya que comparten las mismas características técnicas de la Reivindicación 3.

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, la Reivindicación 1

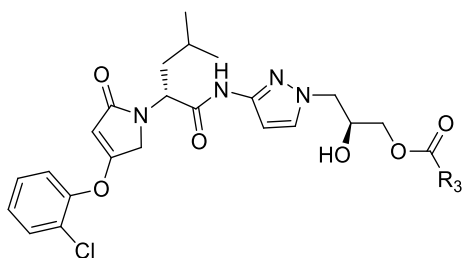
modificada reclama un compuesto de Fórmula (II-1), (II-2), (II-3), o (II-4), o un enantiómero, un diastereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



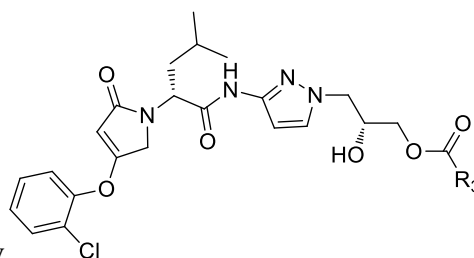
(II-1),



(II-2),



(II-3), y



(II-4),

en donde

R₃ se selecciona de fenilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo o tetrazinilo, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R; y

R se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -OH, -SH, o -NH₂.

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)³. 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).*

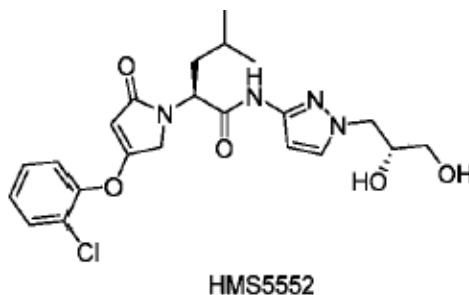
A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

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*

³ 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 D3 como el documento más cercano a la materia reclamada en la Reivindicación 1.

En particular, D3 divulga una combinación farmacéutica que comprende un activador de glucokinasa representado por la formula HMS5552, o un isotopo marcado del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor SGLT-2 seleccionado del grupo que consiste en caraglipem (Kangglinetina), daglibazina (o daglimida propilenglicol monohidrato), englitazona, iglitazona, luglitazona y toglitazona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente, el inhibidor SGLT-2 es seleccionado del grupo que consiste en eglitazona, daglitazona (o daglitazone propilenglicol monohidrato) y caragliptina (o caragliptina hemihidrato).



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

Si bien D3 menciona un activador de glucokinasa representado por la fórmula HMS5552, este documento no divulga el patrón de sustitución específicamente reclamado. De hecho, como reconoce el Despacho, D3 no divulga el grupo funcional $-C(O)R_3$.

Adicionalmente, D3 se refiere a una combinación farmacéutica, en donde HMS5552 siempre está presente junto a un inhibidor SGLT-2. De hecho, D3 se refiere a una combinación farmacéutica con un objetivo diferente al del profármaco reclamado en la presente solicitud. De acuerdo con ello, la presente solicitud difiere de dicho documento en más de un aspecto.

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

Contrario a lo sostenido por el Despacho, las diferencias estructurales entre el profármaco reclamado y lo divulgado en D3, sí presenta efectos técnicos inesperados como se discute a continuación y se demuestra a lo largo del Capítulo Descriptivo, incluso considerando que los compuestos divulgados en D3 son conocidos activadores de la glucokinasa para el tratamiento de la diabetes.

En primer lugar, como lo reconoce el Despacho, y como se discute en las páginas 30 a 38 del Capítulo Descriptivo, los compuestos 3, 6 y 7 exhiben perfiles farmacodinámicos mejorados comparados con el compuesto base HMS5552 de D3. Estos resultados por sí mismos, ya demuestran un efecto técnico frente a lo divulgado en dicho documento.

Por otra parte, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el Ejemplo 9, el cual demuestra que los compuestos reclamados son estables en fluido gástrico durante al menos 24 horas, mostrando solo mínima degradación a HMS5552, lo cual evidencia que los compuestos reclamados poseen una estabilidad adecuada en condiciones ácidas, y, por lo tanto, pueden ser administrados de manera efectiva vía oral.

Adicionalmente, los Ejemplos 10, 11 y 13 demuestran que los compuestos reclamados se convierten de forma eficiente en HMS5552 bajo condiciones fisiológicas. Estos resultados se observaron tanto *in vitro* en condiciones simuladas de intestino grueso e intestino delgado (ver Tablas 3 y 6) como *in vivo*, en los estudios farmacocinéticos en ratas (ver Tabla 9). Estos resultados en conjunto demuestran que los compuestos reclamados son estables en fluido gástricos y pueden ser convertidos eficientemente en HMS5552 en condiciones simuladas de intestino grueso y delgado, lo cual **asegura la liberación del ingrediente activo y su absorción eficiente en ambas porciones del tracto gastrointestinal.**

Finalmente, los compuestos reclamados también demostraron un mejor desempeño terapéutico como se evidencia en el Ejemplo 14, en donde se demuestra que los compuestos reclamados indujeron una secreción de insulina mejorada y un mayor efecto en la reducción de glucosa en contraste con HMS5552 en estudios de ratón C57BL/6J, como se observa en las Figuras 5 y 6 de la presente solicitud.

En conjunto, estos resultados demuestran que los compuestos reivindicados presentan una combinación de propiedades ventajosas, que incluyen: estabilidad gástrica, bioconversión eficiente y una actividad farmacodinámica mejorada, las cuales están directamente

relacionadas con su estructura específica. En consecuencia, y en contraposición a la posición del Despacho, los compuestos reclamados si demuestran efectos técnicos ventajosos frente al arte previo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP, “se debe definir el problema sin incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente”⁵ (Énfasis añadido).

El Despacho considera que el problema técnico objetivo es “¿Cómo modificar el compuesto conocido en D3 con el fin de proporcionar otro compuesto alternativo?”. Sin embargo, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho, en tanto los efectos técnicos provistos por la presente invención no son tomados en cuenta, como es requerido por la Guía de la SIC en esta etapa del método “problema-solución”.

Así, me permito reformular el problema técnico como sigue: “¿Cómo modificar el compuesto de D3 con el fin de proporcionar un activador de glucokinasa con estabilidad en fluido gástrico, bioconversión eficiente y actividad farmacodinámica mejorada?”

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

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

⁴ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Página 181.

⁵ Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.4.1.

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.

Por lo tanto, el objetivo de este paso es: (i) determinar la existencia o ausencia de enseñanzas en el arte previo más cercano que hubieran guiado de forma obvia a la persona medianamente versada en la materia a los resultados de la invención; y (ii) determinar si un segundo documento existe, que proporcione las enseñanzas faltantes en el arte previo más cercano que, nuevamente, guiarían de forma obvia a la persona medianamente versada en la materia hacia la invención.

Como se indicó anteriormente, es claro que D3 no proporciona las enseñanzas necesarias para llegar de forma obvia a los compuestos reclamados, ya que no sería obvio para cualquier persona medianamente versada en la materia qué sustituciones específicas debería realizar para obtener los compuestos de la presente solicitud, y mucho menos que tendría que remover el inhibidor SGLT-2 de la combinación farmacéutica allí divulgada.

Para superar las deficiencias de D3, el Despacho cita D4 como documento complementario. D4 corresponde a un documento general relacionado con estrategias de diseño de profármacos para mejorar la formulación y las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. En este aspecto, se debe mencionar que D4 solo ofrece enseñanzas técnicas generales, pero no proporciona enseñanzas inequívocas e inmediatas sobre cuáles modificaciones realizar en los compuestos de D3 para llegar de manera evidente a la presente invención.

Adicionalmente, vale la pena señalar que la correcta aplicación de estrategias de diseño de profármacos requiere el análisis cuidadoso de parámetros físicos, químicos, electrónicos y conformacionales para predecir tales modificaciones, en términos de, por ejemplo:

- i) solubilidad en agua y permeabilidad en membrana adecuadas para conseguir una absorción oral suficiente;
- ii) estabilidad aceptable para llegar a el o los sitios de conversión deseados;

- iii) una tasa de conversión óptima que permita liberar la molécula activa de una forma eficiente y/o controlada mientras que se evita la precipitación en caso de que la absorción de la molécula activa sea limitada por su solubilidad;
- iv) una conversión del profármaco casi completa, con mínimas vías no productivas que representan bajos niveles de molécula activa sistemáticamente circulando;
- v) un buen perfil de seguridad, que no inhiba o induzca enzimas o transportadores de fármacos; y una fracción química añadida al fármaco segura, sin efectos farmacológicos indeseados y una rápida eliminación del organismo.

De hecho, como lo menciona D4, “*es retador para un profármaco poseer todas estas características deseadas*” (mi traducción y énfasis).

En este sentido, vale la pena recalcar que el conocimiento general en estrategias de desarrollo de profármacos **no guía de forma inmediata e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener la estructura particular de los compuestos reclamados, ni mucho menos a esperar razonablemente los efectos técnicos conseguidos.** En efecto, y a la luz de las divulgaciones de D4, dicha persona medianamente versada en la materia habría tenido que sintetizar **todos y cada uno de los posibles profármacos** y evaluar cada uno de estos para determinar si, en efecto, poseen características deseables, lo que constituye una carga experimental exhaustiva adicional. Así, D4 no complementa las enseñanzas faltantes en D3, si no únicamente representa una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo técnico asociado, pero de ninguna forma guía a la persona medianamente versada en la materia a obtener de forma inmediata y sin ambigüedades los compuestos reclamados.

ii) 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.⁶ 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*

⁶ *Ibidem*. Sección 11.11.1.1.

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).⁷

En este caso, las enseñanzas de D3 y D4, individualmente o en combinación, no habrían guiado obvia e inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la invención reclamada. Por el contrario, a la luz de la información divulgada en el Capítulo Descriptivo y las limitaciones introducidas al alcance de las reivindicaciones, es completamente claro que los compuestos reivindicados presentan efectos mejorados en comparación con los documentos citados como arte previo más cercano.

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

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, la SIC debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha

⁷ 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.

tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁸ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente esta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de los compuestos aquí reclamados es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituidos por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica.

En este sentido, la única manera en que la persona medianamente versada en la materia habría llegado a la presente invención basada en el arte previo citado, sería usando un “*análisis hindsight*” o en retrospectiva, ya que las conclusiones del Despacho solo hubieran sido posibles basadas en lo revelado en la presente invención.

Es decir, el Despacho combina las características previamente mencionadas de D3 y D4 con base en los conocimientos ya otorgados por la presente invención, sin considerar adecuadamente las enseñanzas de dicho arte previo ni las diferencias con la presente invención. Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a reconstruir los compuestos reclamados a partir de selecciones parciales del estado de la técnica. Sin embargo, en el presente caso, las divulgaciones de D4 sobre estrategias generales de diseño de profármacos no guían de manera directa ni inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a modificar los compuestos de D3 para obtener los compuestos reivindicados con los efectos específicos logrados (estabilidad gástrica, bioconversión eficiente y actividad farmacodinámica mejorada). Dichas divulgaciones representan, a lo sumo, una invitación a investigar en el campo, pero no proporcionan una enseñanza concreta que permita arribar de manera inmediata y sin ambigüedad a la invención.

⁸ Comunidad Andina. Manual Andino para el Examen de Patentes. Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022, Sección 11.3

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

Así las cosas, en el presente caso resulta evidente la aplicación de un análisis en retrospectiva, ya que, como se ha demostrado anteriormente, el Despacho simplemente intenta hallar y combinar las características esenciales de la composición reclamada en elementos separados del arte previo, 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. En este caso, como se demostró anteriormente, D3 y D4 no proporcionan las enseñanzas que permitirían a la persona medianamente versada en la materia llegar a los compuestos reivindicados con los efectos demostrados. Por lo tanto, y como se desprende claramente del análisis realizado, la única forma en que dicha persona podría arribar de manera aparentemente obvia a la solución propuesta en la presente solicitud, a partir del estado de la técnica citado, sería teniendo en cuenta las enseñanzas de la propia invención.

En este punto, el Despacho podría incluso argumentar que cualquier profármaco de un compuesto es sugerido por el arte previo porque este ya conoce dicha estructura, *i.e.*, análisis retrospectivo, no porque D3 y D4 en efecto enseñen tales patrones de sustitución específicos, como en este caso. Por lo tanto, las características particulares de los compuestos reclamados no habrían sido obvias para la persona medianamente versada en la materia a la luz de D3 solo o en combinación con D4, en particular cuando los documentos citados por el Despacho no mencionan ni se refieren a tal patrón específico de sustitución.

iv) 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, y, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

5. 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 (US12054477B2), Europa (EP4244221B1), Euroasiática (EAPO) (EA051605B1) y Japón (JP7751731B2).

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 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.

6. Finalmente, 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;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificaciones a las reivindicaciones.