

106
101

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMF
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-102450- -00008-0000

Fecha: 2010-10-12 17:1:0 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREA
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Re: Expediente No. 02.102.450

Solicitud de patente de invención titulada: "PROCESO PARA LA PURIFICACION
DE UNA SAL DEL ACIDO CLAVULANICO".

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C..

Nuestra Ref.: P2002/000042

RESPUESTA AL OFICIO No. 08963, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 246

DE FECHA 16 DE JULIO DE 2010

(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar, y 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 en respuesta al primer examen de fondo el 10 de febrero de 2010, del que se han eliminado las Reivindicaciones 2 a 7, 10 y 11. Adicionalmente, se ha introducido en las nuevas Reivindicaciones 1 y 4 la condición de que el ácido clavulánico contiene la impureza N-succinil-tirosina (antigua Reivindicación 3). Por último se ha limitado el rango de pH a 4.5-5.5, en las Reivindicaciones 1, 2 y 4.

2

107
702

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.

2. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 1 no es clara, ya que no describe inequívocamente el proceso de obtención de la sal reclamada. Adicionalmente, el Examinador indica que los procesos ejemplificados en el Capítulo Descriptivo sólo brindan soporte para pHs de 4.5, 5.0 y 5.5, pero no para el rango de pH de 3.5-5.5.

b- i) Con el ánimo de superar la anterior objeción, la Reivindicación 1 ahora reclama específicamente el proceso de obtención de la sal de amina orgánica del ácido clavulánico (que contiene la impureza N-succinil-tirosina) a partir un medio de preparación que se encuentra a un rango específico de pH de 4.5-5.5. Gracias a las limitaciones incluidas, ahora se reclama inequívoca y específicamente un único método de producción de la sal de amina a partir de un medio de preparación, eliminando los procesos de recristalización y medio de lavado.

Adicionalmente, se limita el rango de pH al cubierto por los tres puntos de pH señalados por el Examinador, esto es, pHs de 4.5, 5.0 y 5.5, que corresponden al proceso ilustrado de purificación del ácido clavulánico, obtenido por fermentación.

ii) Adicionalmente, en la nueva Reivindicación 1 se ha incluido la característica esencial del proceso reclamado en la presente invención, correspondiente a la presencia y eliminación de la impureza N-succinil-tirosina.

iii) Finalmente, las antiguas Reivindicaciones 2 a 7, 10 y 11, han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador insiste en que las patentes WO98/42858 (D1) y WO98/23622 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta nuevamente que D1 revela un proceso para aislar la sal metálica del ácido clavulánico desde un medio de cultivo impuro que contiene ácido clavulánico, en donde se ajusta el pH a un rango de 3-5 para purificar las sales de álcali metálica de dicho ácido. El Examinador señala que la única diferencia entre la presente invención y D1 es el rango de pH en que ocurre la purificación.

De otra parte, el Examinador señala nuevamente que D2 revela un método para purificar productos fermentados obtenidos durante la producción de ácido clavulánico, en donde la extracción se realiza a un pH cerca de 5.5 a 7.5.

El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia encontraría motivación, gracias a las enseñanzas de D1, para evaluar el comportamiento de la purificación del ácido clavulánico a pHs de 3 a 5, y siguiendo las enseñanzas de D2, habría fijado su atención en un pH más alto. En conclusión, el estado de la técnica conduciría a realizar la purificación a un pH de 4.5 (enseñado en D1) y 5.0 o 5.5 (enseñados en D2), abarcando el rango reclamado en la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, deseo señalar nuevamente que la presente solicitud se refiere específicamente a un proceso novedoso para preparar la sal de amina orgánica del ácido clavulánico libre de N-succinil tirosina, y su posterior conversión a la sal potásica del ácido clavulánico. De nuevo, el elemento característico de la presente invención es el tratamiento de una sal de amina del ácido clavulánico con un reactivo ácido con el objeto de disminuir el pH y permitir la reducción del nivel de impurezas (pH de 4.5 a 5.5).

ii) En cuanto al arte previo citado, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el hecho que D1 revela un proceso en el que el ácido clavulánico es preparado en forma impura por fermentación y extraído del medio de fermentación por un proceso de extracción de solventes. Posteriormente, el ácido clavulánico en el solvente es convertido a una primera sal, la sal de sodio. Luego, esta sal es acidificada para formar el ácido clavulánico, extraído nuevamente con un solvente orgánico, y posteriormente convertido a la sal clavulanato de potasio por reacción con un compuesto de potasio. Así, en D1 lo ejemplificado ilustra el uso de un pH entre 6 y 7 para convertir el ácido clavulánico libre en la primera sal (sodio), y para la reacción del ácido con el compuesto de potasio.

Como toda persona medianamente versada en la materia lo notará, el proceso que se describe en D1 difiere del proceso aquí reivindicado en mucho más que el rango de pH usado; realmente se están comparando dos procesos completamente diferentes, puesto que:

- el objetivo de disminuir el pH en el medio de preparación en la presente invención, es la eliminación de la impureza N-succinil-tirosina mediante la conversión del ácido clavulánico en una sal de amina orgánica, impureza que no se encuentra siquiera identificada en D1;
- el empleo de la sal aminada del ácido clavulánico, en ningún momento es ilustrado o sugerido por D1; y

109
704

- el pH al cual se efectúan las reacciones de conversión en D1 es de 6 a 7, mientras que en el proceso de la presente invención el pH necesario para la preparación de la sal aminada es 4.5 a 5.5.

Queda demostrado entonces que se están comparando dos procesos diferentes. Por un lado, D1 se refiere a la producción de ácido clavulánico obtenido de un proceso de fermentación, en el que los diferentes pasos realizados involucran el uso de un pH entre 6 y 7 para convertir el ácido clavulánico libre en la primera sal (sodio), y para la reacción del ácido con el compuesto de potasio. Por el contrario, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de clavulanato de potasio libre de N-succinil-tirosina, que involucra la preparación de una sal de amina orgánica del ácido clavulánico y la extracción de impurezas en un medio de preparación con un pH entre 4.5 y 5.5. Nada de lo divulgado en D1 habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a utilizar un pH menor, con el fin específico de eliminar una impureza no identificada.

En cuanto a D2, esta referencia revela un proceso mediante el cual se prepara el ácido clavulánico impuro mediante fermentación. Dicho ácido se extrae mediante extracción por solventes, y luego en un proceso de dos pasos preparativos, el ácido clavulánico en el solvente es convertido a una sal aminada, y posteriormente en clavulanato de potasio por reacción con un compuesto de potasio.

Como lo mencioné en mi respuesta al primer examen, en la Descripción general de D2 no se mencionan las condiciones de pH apropiadas a las cuales se llevan a cabo dichas reacciones. El pH es mencionado únicamente en los Ejemplos 1, 2, 3 y 5, en donde el pH de preparación de la sal aminada es 6.1, 6.3, 6.0 y 6.0, respectivamente (no se indica el pH en el Ejemplo 4, ni tampoco se ejemplifica la formación de clavulanato de potasio).

Adicionalmente, ningún aparte de D2 menciona la existencia de una impureza, y menos aún, específicamente de la impureza N-succinil-tirosina; asimismo, no se incluye sugerencia alguna relacionada con la reducción sorprendente de impurezas gracias al uso específico de un pH en un rango de 4.5-5.5. Así entonces, no existe razón alguna o motivación para usar un pH diferente al divulgado en D2 (ni aumentarlo o reducirlo), con el fin de reducir los niveles de impurezas.

Finalmente, y teniendo en cuenta la respuesta del Examinador a mis argumentos expuestos en la respuesta al primer examen de fondo, deseo manifestar que el punto esencial de la presente invención no es exclusivamente el rango de pH reclamado. El Examinador se enfoca en encontrar coincidencias superiores o inferiores en el rango de pH reclamado, perdiendo de vista el problema y la solución encontrada en la presente invención. De esta forma, la presente

invención proporciona, como bien lo reconoce el Examinador, un proceso para producir una sal potásica de ácido clavulánico que presenta una reducción sorprendente de impurezas, gracias a dos factores: primero, la identificación de la impureza; y segundo, que dicha impureza podría ser eliminada mediante la conversión del ácido a una sal aminada en medio ácido, específicamente un pH entre 4.5 y 5.5. Ninguno de los elementos mencionados anteriormente se encuentran sugeridos o enseñados en D1 y/o D2, y por lo tanto, la presente invención es inventiva sobre D1 y/o D2.

iii) De otra parte, es importante resaltar en este punto que como lo establecen las directrices del Manual Andino de Patentes (MAP), “la cuestión para el Examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia”¹. Ahora bien, en el análisis de nivel inventivo, el Examinador debe proporcionar argumentos claros e inequívocos que expliquen las motivaciones expresamente contenidas en el arte previo que necesariamente conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a la invención reivindicada, sin necesidad de experimentación adicional alguna, y con una expectativa de éxito indudable sobre los resultados a alcanzar. En su estudio de fondo No. 1017, el Examinador no explica claramente las motivaciones de la persona medianamente versada en la materia de establecer un rango de pH para la eliminación de una impureza que no se encontraba siquiera identificada, con la expectativa de obtener una sal potásica del ácido clavulánico con un grado de pureza, como lo demuestran los datos ilustrados en el Capítulo Descriptivo.

Como lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, “lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Lo evidente consiste en la “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda”. Continúa el Tribunal diciendo que “una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.”²

En el presente caso, no era obvio, a la luz de lo divulgado en D1 y/o D2, para la persona medianamente versada en la materia, primero identificar una impureza, y segundo, establecer un procedimiento para eliminarla, con excelentes resultados. Así es como, tan solo con escoger un rango de pH que se ubique entre lo divulgado por D1 y por D2, no se llegaría a la presente invención, y por tanto, la misma, no es evidente u obvia. De hecho, el MAP establece que “para

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 10.1.

² Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas “pueda” hacerse, sino que además exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los dos documentos” (mi subrayado); es más, “el Examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y dicho estado de la técnica”.³ En este caso, el Examinador tiene la carga de probar que la selección del pH se encuentra sugerida por D1 y/o D2, específicamente para eliminar la impureza N-succinil-tirosina.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, además del privilegio de patente concedido por la Oficina de Patentes en Europa (EP1284978), también se ha concedido la patente por parte de la Oficina de Patentes en Estados Unidos (US7,767,823).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dicha concesión sugiere el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dicha patente resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 1017 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se 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

³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. ISBN9978-43-855-6. Secciones 10.2.1 y 10.2.1, Ejemplo 1, párrafo 5.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

7

1. Un proceso para la preparación de clavulanato de potasio, que contiene bajos niveles de la impureza N-succinil-tirosina, que comprende la preparación de una sal de amina orgánica del ácido clavulánico mediante la reacción entre ácido clavulánico que contiene la impureza N-succinil-tirosina y una amina orgánica en un medio de preparación, seguida por la conversión de dicha sal de amina a clavulanato de potasio, caracterizado porque el medio de preparación se encuentra a un rango de pH de 4.5-5.5.
2. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque se realiza en un sistema de dos fases, en donde la fase orgánica contiene el ácido clavulánico, y la fase acuosa en la que se extrae la sal de amina orgánica preparada, se encuentra en un rango de pH de 4.5-5.5.
3. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 2, caracterizado porque la fase del solvente orgánico comprende un éster alcanato C_{1-7} o una dialquil C_{1-7} cetona.
4. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque involucra los pasos de (i) fermentación de un microorganismo que produce un caldo acuoso que contiene ácido clavulánico, (ii) extracción del ácido clavulánico que contiene la impureza N-succinil-tirosina en un solvente orgánico, (iii) conversión del ácido clavulánico en una sal de amina orgánica del ácido intermedia en un medio de preparación con un pH de 4.5-5.5, y (iv) conversión de la sal de amina a clavulanato de potasio.
5. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque la sal de amina orgánica del ácido clavulánico intermediaria es clavulanato de ter-butilamina, preparado por la reacción entre el ácido clavulánico y ter-butilamina en el medio de preparación.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 02 10 2450

Clasificación Internacional (IPC): C07D 498/04; A61K 31/407

Concepto Técnico No. 4067

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

WO01/87891

Fecha de Presentación Interna.

Noviembre 22, 2001

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios 18 a 38 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 39 a 44 como se radico inicialmente
Folios 99 a 101 modificadas en fase nacional
Folios 112 modificadas en fase nacional

Prioridad: GB 0011521.2 13.05.2000; GB 0011519.6 13.05.2000

Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Proceso para la purificación de una sal del ácido clavulánico" y folio 1.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicaciones 1-5: Un proceso para la preparación de clavulanato de potasio.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un proceso novedoso para preparar la sal de amina orgánica del ácido clavulánico libre de la impureza N-succinil tirosina y su posterior conversión a la sal potásica del ácido clavulánico.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un proceso en el cual se trata una amina del ácido clavulánico con un reactivo ácido con el objeto de disminuir el pH y reducir el nivel de impurezas.

La Clasificación Internacional de Patentes (IPC) es IPC: C07D 498/04; A61K 31/407

De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción cumple con los requisitos de claridad de acuerdo con el artículo 28 de la D. 486.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Posterior a las modificaciones realizadas por el solicitante, se encuentra que el capítulo reivindicatorio define, es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción. Por lo anterior, las reivindicaciones sí cumplen con el art. 30 de la Decisión 486.

Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es: 13.05.2000

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica y habiéndose subsanado las objeciones realizadas en el anterior concepto técnico 1017, no se encontró documento alguno que afecte el objeto de la solicitud.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**Nivel Inventivo (artículo 18 D486)**

Las reivindicaciones estudiadas corresponden del numeral 1 a 5 contenidas el folio 112.

Aunque el documento citado en los anteriores requerimientos intenta resolver el problema técnico planteado inicialmente en la solicitud, se aceptan los argumentos del solicitante por cuanto el nuevo proceso se encuentra fuera del alcance citado en el documento D1. Debido a que no existía evidencia para un técnico medio versado en la materia de que un pH entre 4,5 y 5,5 disminuyera drásticamente las impurezas contenidas en el producto final.

Por consiguiente se concluye que la presente solicitud tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones estudiadas corresponden de la número 1 a la 4 contenidas en los folios 112.

La presente invención sí tiene Aplicación Industrial ya que su objeto puede ser aplicado en la industria de farmacéuticos.

Conclusión

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 5 (folio: 112) con el título **"Proceso para la purificación de una sal del ácido clavulánico"**.

CONCEPTO TECNICO No. 4067	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202092
-------------------------------------	--