

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-076775-00008-0000

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INSTITUTO COLOMBIANO DE PATENTES Y MARCAS
BOGOTÁ, D.C.

As. 94.877

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 04 076 775 – solicitud de patente de invención a favor
de FERRER INTERNACIONAL, S.A.

Respuesta a oficio No. 10754 del 22 de agosto de 2008

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad FERRER INTERNACIONAL, S.A. según lo acredita el documento de poder presentado en esa división, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 2229 notificado por fijación en lista de fecha 22 de agosto de 2008.

En primer lugar queremos poner de presente que aún siendo conscientes de la complejidad en el estudio de las patentes de enantiómeros y que éstas sólo son plausibles cuando verdaderamente aportan propiedades sorprendentes frente a sus compuestos racémicos, respetuosamente discrepamos de la opinión del Examinador. Discrepancia que se basa precisamente en el hecho de que la presente invención corresponde con un enantiómero con propiedades absolutamente superiores e inesperadas a las de la mezcla racémica.

En sustento de su posición, argumenta el Examinador que D1 referencia compuestos idénticos estructuralmente a la presente invención por lo que lo

considera un documento relevante. También argumenta el Examinador,² con base en D2, que para un par de enantiómeros sólo son diferentes dos conjuntos de propiedades: 1. Las interacciones con otras moléculas quirales, lo cual explica las diferencias en las actividades biológicas; y 2. La dirección de rotación del plano de la luz polarizada y concluye además, que la molécula reivindicada es una opción evidente para el experto en la materia en razón a que el compuesto reivindicado presenta igual actividad y que problema técnico planteado en la solicitud se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Lo que en conjunto, lo lleva a considerar como obvia para el experto en la materia la exploración de la actividad farmacológica de ambos enantiómeros, específicamente mediante la combinación de las enseñanzas de D1 y D2

Por nuestra parte, es principal reconocer que la única diferencia estructural entre D1 y el compuesto de nuestra invención es la presencia del carbono asimétrico en lugar de [A]. Sin embargo y en contraste a la observación del Señor Examinador, el compuesto enantiomérico R-sertaconazol mononitrato muestra una ventaja técnica inesperada en comparación con su homólogo racémico (descrito en D1) y que tampoco podía preverse con base en D2, pues se trata de una propiedad física no vinculada a la rotación del plano de la luz polarizada. En efecto, el R-sertaconazol mononitrato es un producto no higroscópico en contraste con el correspondiente racémico, que sí que lo es. Así, el nuevo compuesto viene a satisfacer la necesidad de un nuevo producto de sertaconazol mononitrato como un sólido no-higroscópico, propiedad que redunda en una mayor facilidad de manejo en el curso de la fabricación de las especialidades farmacéuticas.

Todo esto que contradice las observaciones del Señor Examinador.

Como sustento de nuestras afirmaciones, adjuntamos un informe experimental de la Higroscopicidad comparativa del compuesto racémico versus el enantiómero, que incluye los resultados obtenidos en nuestro laboratorio.

9/3

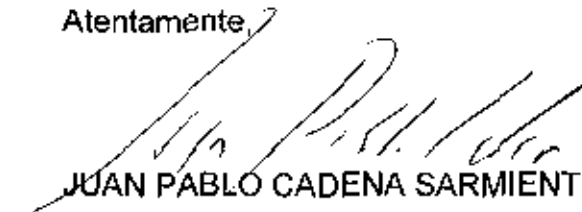
De ahí puede concluirse que el R-seritaconazol mononitrato³ sorprendentemente es mucho más potente como agente antimicótico que el enantiómero S.

Así, en nuestra opinión, la falta de higroscopicidad y la mayor actividad demostradas apoyan suficientemente el nivel inventivo de la presente invención. Al tiempo subsanan la objeción realizada por el Señor Examinador, motivada precisamente en la falta de un efecto técnico sorprendente. Efecto que queda demostrado con en el presente escrito y que por tanto deja sin fundamento el análisis del Señor Examinador. A más de que la única explicación a las propiedades mejoradas del compuesto enantiomérico de la presente invención es el desarrollo concebido por sus inventores.

En vista de lo anterior, respetuosamente demandamos la reconsideración de la objeción por inventiva y su consecuente retiro, teniendo en cuenta que el objeto reclamado además de exhibir unas ventajas técnicas importantes y que han quedado demostradas, cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

De la Señora Jefe,

Atentamente,


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 71-21, Torre B, Of. 402

Bogotá, D.C., 13 de noviembre de 2008

MXBG

Anexos



Ferrer grupo
R+D Center
Department of Analytical Chemistry
of the Development Area.

94 94 X
16.01.04

Datos de higroscopicidad del Sertaconazol nitrato racémico y del R-Sertaconazol nitrato.

INTRODUCCIÓN

Se ha estudiado la higroscopicidad del Sertaconazol racémico y del enantiómero R-Sertaconazol nitrato, siguiendo los criterios descritos en la F. Eur. 3ª Ed., que consisten en :

Preparación y acondicionamiento de las condiciones de exposición

En la parte inferior de un recipiente apropiado p.ej un desecador, se prepara una solución saturada de cloruro amónico, con un gran exceso de cristales de dicha sal. Se deja en reposo un mínimo de 24h dentro de una estufa a 25°C. Las condiciones que se establecen son las siguientes :

25°C ±1°C – 80% ± 2% HR

Procedimiento

1. Pesar en una balanza de precisión 1.000 g de la sustancia y distribuirlo de forma uniforme dentro de un pesa-filtros.
2. Colocar la muestra en el recipiente preparado anteriormente : 25°C/80%HR
3. Dejar en estas condiciones durante 24 h
4. Volver a pesar la muestra y calcular el porcentaje de incremento de masa después de este tiempo, expresando los resultados en % m/m

Criterios de clasificación de la F. Eur

Incremento de masa en 24 h	Se considera
< 0,2 %	No higroscópica
≥ 0,2% y < 2 %	Ligeramente higroscópica
> 2% y < 15%	Higroscópica
≥ 15%	Muy higroscópica
Forma líquido	Delicuescente

INFORMACIÓN DISPONIBLE

Actualmente se dispone de la siguiente información:

95 5
8

Sertaconazol nitrato racémico. Cod. 91065

Se han ensayado con los lotes D1015, D1016 y D1017, obtenidos en las nuevas instalaciones de Interquim, S.A. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Lote	% Δ masa
D1015	2.8
D1016	2.7
D1017	2.6

Conclusiones: De acuerdo con estos resultados, el producto debe de ser considerado como HIGROSCÓPICO

R-Sertaconazol nitrato. Cod. RD080

Se ha ensayado con el lote GP003, procedente de la planta piloto de Interquim, S. A. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Lote	% Δ masa
GP003	0.03

Conclusiones: De acuerdo con estos resultados, el producto debe de ser considerado como NO HIGROSCÓPICO

96
96

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
Juan Pablo Cadena

ASUNTO

Radicación: 04-76775
Clasificación Internacional (IPC): A61K31/4178
Concepto Técnico No. 174

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP03/01089
Fecha de Presentación Internat. 04 de Febrero de 2003

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:

1. Documentos estudiados

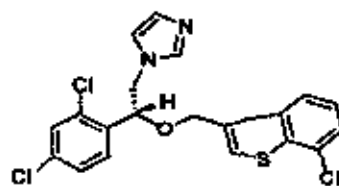
- 1.1. Descripción: Folios: 18 a 33 (como se radicó inicialmente)
1.2. Reivindicaciones: Folios: 84 a 85 (radicado en 09.06.2008)
1.3. Prioridad: ES 200200328 del 11 de Febrero de 2002
1.4. Respuesta del solicitante: Folios: 91 a 95

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: R-(-)-1-[2-(7-CLOROBENZO[b] TIOFEN-3-IL-METOXI)-2-(2,4-DICLOROFENIL)-ETIL]-1H-IMIDAZOL, folio 1, campo 54.
- El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en el compuesto R-(-)-1-[2-(7-clorobenzotiofen-3-il-metoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etil]-1h-imidazol y sus sales, un procedimiento para su obtención, preparaciones que contiene dicho compuesto y uso del mismo para tratamientos para lo que se presentó nuevo pliego de 8 reivindicaciones así:

Reivindicación 1: El compuesto de la fórmula (I) y las correspondientes sales de adición farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 2: La sal mononitrato del compuesto de fórmula (I)
 Reivindicaciones 3 a 6: Procedimientos de obtención del compuesto (I).
 Reivindicaciones 7 y 8: Composiciones farmacéuticas o agrícolas que contienen el compuesto (I).



(I)

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos anti-fúngicos útiles para tratamiento de las enfermedades producidas por hongos y levaduras tanto en hombres como en animales.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el objeto descrito.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/4178, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 11 de Febrero de 2002.

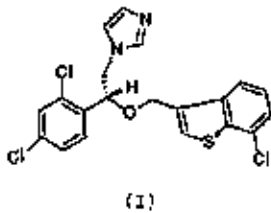
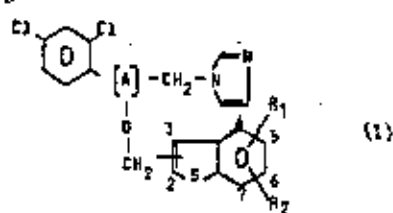
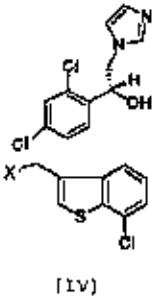
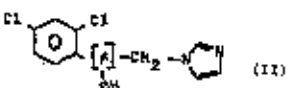
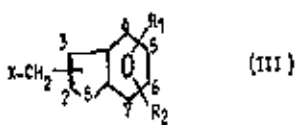
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP0151477	1H-Imidazole derivatives, a process for preparing them and pharmaceutical compositions containing them.	1985-08-14
D2	Libro	"Química Orgánica", Fessenden & Fessenden, Grupo Editorial Iberoamérica.	1983

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presentan compuestos derivados de (I), útiles para tratamiento de infecciones fúngicas, como se observa en la tabla a continuación.
- El estado de la técnica representado por D1, presenta compuestos de estructura similar según la tabla a continuación, los cuales presentan actividad anti-fúngica.

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES	
SOLICITUD 04-78775	D1 (EP0151477)
1. El compuesto  (I)	1. Derivados de 1-H-Imidazol de fórmula general:  (I) Donde A es imino o metino ($\sim\text{C}=\text{N}-$) R1 & R2 son iguales o diferentes, H, halógeno.....
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.	y las sales no tóxicas del mismo.
3. Un procedimiento para manufactura del compuesto que comprende reacción de (III) con (IV)  (IV) Donde X es un halógeno.	2. Un proceso para preparación del compuesto caracterizado porque el compuesto (II) reacciona con (III)  (II)  (III) Donde X es Cloro o bromo, R1 y R2 son iguales o diferentes, H, halógeno.....

- La única diferencia con la solicitud es que esta trata específicamente del enantiómero R, lo cual sin embargo no confiere un efecto sorprendente ya que el compuesto reivindicado continúa presentando actividad anti-fúngica. El problema técnico planteado en esta solicitud, es decir la necesidad de compuestos anti-fúngicos útiles para tratamiento de las enfermedades, se había resuelto previamente mediante el mismo tipo de compuestos ya conocidos. Por esta razón se considera que la molécula reivindicada es una opción evidente para el experto en la materia.
- Adicionalmente, a la luz de D2 (página 144, sección 4.7), es obvio para el experto en la materia explorar la actividad de los isómeros separadamente en cuanto a sus "Interacciones con otras moléculas quirales...", de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio combinar estos dos documentos. Por lo cual no puede reconocerse Nivel Inventivo a las reivindicaciones 1, 2, 7 y 8.
- Las reivindicaciones 3 a 6 presentan procedimientos de obtención del compuesto (I), las cuales también eran conocidos en D1 como se observa en la tabla anterior, diferenciadas únicamente por la quiralidad de los reactivos iniciales, por lo que tampoco puede reconocerse Nivel Inventivo.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- En su respuesta radicada en Noviembre 13 de 2008 el solicitante argumenta que:
 - El objeto de la invención presenta propiedades absolutamente superiores e inesperadas a las de la mezcla racémica. El compuesto R-seritaconazol mononitrato presenta una ventaja inesperada con respecto a las enseñanzas de D1 y D2, ya que es un producto no higroscópico, lo que puede redundar en mayor facilidad de manejo en la fabricación de especialidades farmacéuticas.
 - Concluye a partir de lo anterior que el R-seritaconazol es mucho más potente como agente anti-micótico que el enantiómero S.
- Se reitera la posición del concepto técnico 2229 de 2008:
 - La fórmula (I) en D1 presenta un carbono quiral llamado A, en posición idéntica a los compuestos de la solicitud.
 - D2 enseña que la presencia de carbonos quirales puede afectar la "interacción con otras moléculas quirales" (página 144, sección 4.7), y de esta forma su actividad farmacológica.

La combinación de estas dos enseñanzas sería obvia para el experto en la materia y se vería motivado a explorar la actividad farmacológica de ambos enantiómeros.

- En respuesta a los argumentos expuestos:
 - Es de esperarse que existan diferencias en algunas propiedades físicas entre dos enantiómeros; por lo tanto la alteración en el comportamiento de la molécula con la humedad ambiental, higroscopicidad, no es un efecto sorprendente, ni podría calificarse de superior.
 - La ausencia o presencia de higroscopicidad no implica un aumento en la actividad farmacológica. De cualquier manera cambios en la actividad farmacológica ya son esperados debido a la "interacción con otras moléculas quirales", por lo que explorar la actividad farmacológica de ambos enantiómeros es una actividad obvia al conocer la actividad biológica de la mezcla racémica.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 8 (folios: 84 a 85)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 2229	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------	--