



No. 12-048458- -00005-0000

Fecha: 2013-09-24 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 15

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **12.048.458**
Asunto : Solicitud de patente para: **PROCESO FOTOQUÍMICO PARA PREPARAR ARTEMISININA**
Solicitante : **SANOFI**
Fecha de solicitud : 22 de marzo de 2012

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **11184** notificado por fijación en lista el 2 de julio de 2013.

2. Mediante oficio No. **11184** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a que la reivindicación 23 se refiere a un uso, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la falta de unidad de invención y al nivel inventivo de las reivindicaciones 1-15 en vista del documento D1: Tetrahedron Letters, vol. 34, n. 28, 1993, pp. 4435-4438.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Se modificó la reivindicación 1 para limitar el grupo inventivo e incluir la información de la reivindicación 6.
- Se modificaron las reivindicaciones originales 18, 21 y 22 para limitar a un grupo inventivo.
- Se eliminaron las reivindicaciones 6, 20 y 23.
- Se reenumeraron las demás reivindicaciones.

En general todo el capítulo reivindicatorio se modificó para limitar el número de compuestos de partida para la síntesis de artemisinina. Específicamente las reivindicaciones originales 1 y 17 se modificaron para reclamar que en el compuesto de fórmula (I), X es O y Y es fórmula (II). De esta manera las reivindicaciones divulgan que el compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico usado para preparar artemisinina tiene una funcionalidad de carbonato. La descripción de la presente solicitud proporciona múltiples ejemplos experimentales en donde se prepara y usa material de partida con funcionalidad de carbonato. Por ejemplo, los Ejemplos 1-10, desde la página 21 hasta la página 28, muestran 10 ejemplos de materiales de partida y los Ejemplos 11-13, desde la página 28 hasta la página 33 muestran los procedimientos y resultados de la síntesis de artemisinina usando varios materiales de partida. A partir de estos ejemplos y las enseñanzas de la descripción de la presente solicitud, una persona versada en la materia podrá entender que los compuestos que se divulgan en la actual reivindicación 1 modificada, en donde X es O y Y es fórmula (II), pueden ser preparados y utilizados para sintetizar artemisinina.

El Examinador también objetas los términos “un solvente orgánico” y “un fotosensibilizador” por ser término funcionales y no limitar el alcance de la solicitud. Al respecto, se modificó la reivindicación 1 para reclamar que el fotosensibilizador es seleccionado de rosa bengala, tetrafenilporfirina, compuestos derivados de tetrafenilporfirina, cloruro de tetrametilitionina (azul de metileno) y azul de toluidina. Con respecto al término “un solvente orgánico”, respetuosamente estamos en desacuerdo con el Examinador ya que no consideramos que este término sea funcional porque una persona versada en la materia puede fácilmente determinar basado en la estructura química de una sustancia, si se trata de un solvente orgánico, es decir, para ser un solvente orgánico debe contener carbono y tener un peso molecular y momento dipolar consistente con la solvatación. Adicionalmente, una persona versada en la materia está familiarizada con numerosos solventes orgánicos y no se ha demostrado que identificar una sustancia como un solvente orgánico o lo contrario, presente alguna dificultad. Por ende consideramos incorrecta la objeción del Examinador de que este término es funcional y que no limita el alcance de la solicitud.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, todas las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, ya que se han superado las objeciones formuladas por su Despacho, respetuosamente se solicita aceptar este nuevo pliego reivindicatorio y otorgar la patente solicitada.

3.2 Argumentos a favor de la unidad de invención de la presente solicitud

Con respecto a las objeciones de Examinador, en cuanto a la falta de unidad invención, amablemente señalamos que el pliego reivindicatorio ha sido modificado de manera tal que ahora se refiere únicamente a qué Y es fórmula (II) y que X es O, es decir se eliminaron del pliego reivindicatorio los grupos inventivos 2, 3 y 4. Por otro lado, las reivindicaciones del grupo inventivo 1 (reivindicaciones actuales 1 a 16) y del grupo inventivo 5 (reivindicaciones actuales 17 a 20) como se modificaron, comparten ahora el mismo concepto inventivo, es decir, los dos reclaman un compuesto de fórmula (I) en donde X es O y Y es un derivado de fórmula (II). En consecuencia, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a falta de unidad de invención se ven superadas.

3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la presente solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- 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.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

La presente solicitud si tiene nivel inventivo

El Examinador consideró el grupo inventivo 1 y siguió para el análisis de nivel inventivo el examen preliminar de patentabilidad realizado por la Oficina Europea de patentes del 23 de marzo de 2012. De esta manera, el Examinador establece que el documento D1 divulga la preparación de artemisinina por oxidación fotoquímica de ciertos intermediarios en D1. El Examinador admite que el documento D1 no divulga un compuesto de fórmula (I), pero alega que el efecto de la sustitución no se puede determinar ya que no existe información experimental, relacionada con la totalidad de los

grupos precursores que muestre que todos éstos solucionan el problema de obtener artemisinina con un mayor rendimiento.

Al respecto, se desea establecer que la reivindicación 1 fue modificada para reclamar que en el compuesto de fórmula (I), X es O y Y es fórmula (II) y que el Examinador reconoce que dicho compuesto no está divulgado en el documento D1. Como se discutió anteriormente, la descripción de la presente solicitud proporciona múltiples ejemplos experimentales que demuestran los resultados obtenidos con dichos compuestos. Se reportan rendimientos de artemisinina bruta de 54,5% a 62.2% (página 33, Tabla 1). En contraste, el documento D1 no divulga un rendimiento de artemisinina mayor a 30% (D1: página 4437). De esta manera, utilizar los compuestos de fórmula (I) que se divulgan en la reivindicación 1 resuelve el problema técnico de preparar artemisinina con un mayor rendimiento. No hubiera sido obvio para una persona versada en la materia solucionar este problema, ya que no hay enseñanzas ni sugerencias en el documento D1 para utilizar los compuestos divulgados de fórmula I. Por ende, las reivindicaciones de la presente solicitud si tienen nivel inventivo. De igual manera, teniendo en cuenta que se demostró el nivel inventivo de la reivindicación independiente 1, sus reivindicaciones dependientes de 2 a 16 también son consideradas que tienen altura inventiva.

Por otro lado, el Examinador no consideró en la Acción Oficial, la patentabilidad de las reivindicaciones de producto actuales de la 17 a la 20. Solicitamos amablemente considerar y someter a examinación estas reivindicaciones, ya que se demostró que no tienen falta de unidad de invención con las reivindicaciones de proceso. De igual manera, se considera que estas reivindicaciones si tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que los compuestos reivindicados se pueden utilizar para resolver el problema de obtener un rendimiento mayor de artemisinina y que de igual manera como se demostró previamente, los compuestos no se hubieran podido derivar de manera obvia a partir de D1.

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D1 no resulta una anterioridad válida capaz de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Adicionalmente, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el

momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 11184, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 20 reivindicaciones

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

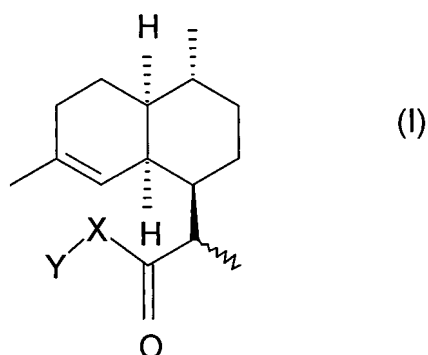
COLO-00751-0841-043-1
FBJ\FBJ\ID-251856\WPCL0751
No. M-2013-251856\FBJ

5

REIVINDICACIONES

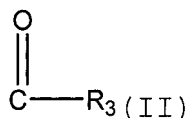
1. Un proceso para preparar artemisinina, CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

- preparar una mezcla que comprende (i) un compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I)



en donde

- X es O
- Y es fórmula (II)



- R₁ es hidrógeno; un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el

alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo C_2-C_{12} alqueno que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alqueno se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo C_5-C_{14} arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente;

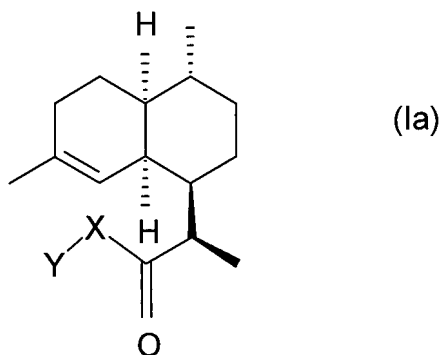
- R_3 es OR_1 , donde R_1 es como se define anteriormente;

(ii) por lo menos un solvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador seleccionado de rosa bengala, tetrafenilporfirina, compuestos derivados de tetrafenilporfirina, cloruro de tetrametilitionina (azul de metileno) y azul de toluidina,

- someter dicha mezcla a fotooxidación por medio de una fuente de luz, y

- recuperar la artemisinina así obtenida.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico tiene la fórmula (Ia)



en donde X y Y tienen las definiciones señaladas en la reivindicación 1.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, CARACTERIZADO porque el por lo menos un solvente orgánico es seleccionado a partir del grupo compuesto por alcoholes, solventes clorados, cetonas, sulfóxidos, nitrilos, aminas N,N-disustituidas, ésteres, heterociclos nitrogenados, éteres, alcanos, solventes aromáticos, y mezclas de los mismos.

4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque el por lo menos un solvente orgánico es diclorometano.

5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque el solvente polar se usa en una proporción de 4 a 20 volúmenes con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque el fotosensibilizador se usa en una proporción molar de aproximadamente 0,000001 a 1 equivalente con respecto al compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia).

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque la mezcla comprende un catalizador ácido.

8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido se encuentra presente en una cantidad de 0,5 equivalente por equivalente del compuesto de fórmula (I) o (Ia).

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido es un ácido prótico.

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido es ácido trifluoroacético.

11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque comprende las siguientes etapas:

- preparar una mezcla que comprende (i) un compuesto derivado de ácido dihidroartemisínico de fórmula (I) o (Ia) según lo definido en las reivindicaciones 1 o 2, (ii) por lo menos un solvente orgánico y (iii) un fotosensibilizador a temperatura ambiente,

- enfriar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente -78°C a temperatura ambiente con aire u oxígeno burbujeando dentro de ella,

- añadir una cantidad catalítica de un catalizador ácido,

- encender la fuente de luz,

- mantener la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 3 a 24 horas,

- calentar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente 5 a 15°C durante 2 a 4 horas, y luego a una temperatura más elevada en el rango de aproximadamente 15 a 25°C durante 1 a 3 horas,

- detener la reacción secuencialmente, ya sea en secuencia, o concurrentemente apagando la fuente de luz y deteniendo el burbujeo de aire u oxígeno, luego añadir un inhibidor a temperatura ambiente,

- mantener la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de aproximadamente 15 a 25°C durante 1 a 3 horas, y

- recuperar la artemisinina obtenida de esta manera.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque el catalizador ácido es seleccionado entre ácidos próticos y/o ácidos de Lewis, entre los ácidos próticos, ácido trifluoroacético.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, CARACTERIZADO porque:

- la primera etapa de enfriamiento se lleva a cabo a una temperatura entre -5°C y -20°C , por ejemplo, -10°C ;

- durante la etapa de calentamiento, la mezcla de reacción se calienta a 10°C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente a 20°C durante 1 hora, y/o

- después de detener la reacción, la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente, a 20°C durante 2 horas.

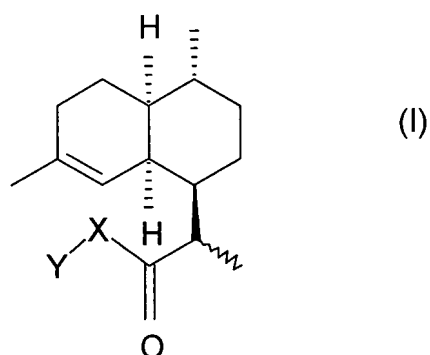
14. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, CARACTERIZADO porque comprende adicionalmente purificar la artemisinina recuperada.

15. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, CARACTERIZADO porque la artemisinina es recuperada mediante precipitación y aislación en una mezcla de alcano y alcohol.

16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque el alcano es seleccionado a partir

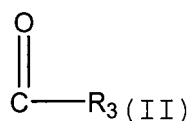
de n-heptano, n-hexano, ciclohexano, n-pentano, y CMC; y el alcohol es seleccionado a partir de etanol e isopropanol.

17. Un compuesto de fórmula (I)



CARACTERIZADO porque

- X es O
- Y es fórmula (II)

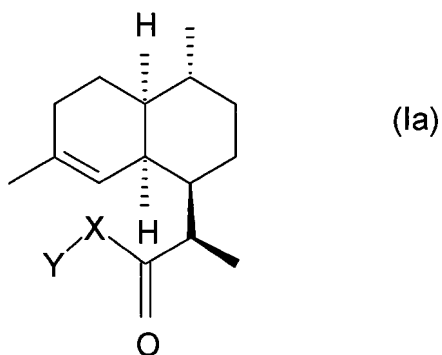


- R₁ es hidrógeno; un grupo C₁-C₁₂ alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C₃-C₁₀ cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; un grupo cicloalquilalquilo donde el cicloalquilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; un grupo C₂-C₁₂ alquenilo que es lineal o ramificado, en donde dicho grupo alquenilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un

grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo C₅-C₁₄ arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C₁-C₆ alquilo y un halógeno; un grupo arilalquilo donde el arilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; o un grupo heteroarilalquilo donde el heteroarilo y el alquilo tienen las definiciones señaladas anteriormente; y

- R₃ es OR₁, en donde R₁ es como se define anteriormente.

18. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque es el diastereoisómero de fórmula (Ia)



en donde X y Y tienen las definiciones señaladas en la reivindicación 17.

19. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 a 18, CARACTERIZADO porque

- R_1 es hidrógeno; un grupo C_1-C_{12} alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C_3-C_{10} cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; un grupo trifluorometilo; o un grupo C_5-C_{14} arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno; y

- R_3 es OR_1 , en donde R_1 es como se define anteriormente.

20. Un compuesto de fórmula (I) o (Ia) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 19, CARACTERIZADO porque

R_1 es un grupo C_1-C_{12} alquilo que es lineal o ramificado o un grupo C_3-C_{10} cicloalquilo, en donde dicho grupo alquilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno, o un grupo C_6-C_{14} arilo o heteroarilo, en donde dicho grupo arilo o heteroarilo se encuentra no sustituido o sustituido por uno o más sustituyente(s) seleccionado(s) a partir de un grupo C_1-C_6 alquilo y un halógeno.