

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-162314- -00007-0000

Fecha: 2014-05-02 17:14:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **12.162.314**
Asunto : Solicitud de Patente para: **"COMPUESTOS DEL COMPLEJO DE FE(III) PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LOS SÍNTOMAS DE DEFICIENCIA DE HIERRO Y LAS ANEMIAS POR DEFICIENCIA DE HIERRO"**
Solicitante : VIFOR (INTERNATIONAL) AG
Fecha de solicitud : 19 de Septiembre 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. **23361** notificado por fijación en lista el 24 de Diciembre de 2013.
2. Mediante memorial del 14 de Marzo de 2014 se solicitó oportunamente plazo para responder la acción oficial arriba mencionada.
3. Mediante oficio No. **23361** 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 la presencia de reivindicaciones referentes a un uso o segundo uso, a la presencia de excepciones de patentabilidad, a la claridad del pliego reivindicatorio, a la claridad del capítulo descriptivo, a la novedad de las reivindicaciones 1 a 5 en vista del documento **D1: Journal of inorganic and general Chemistry Volumen 398, Tomo 1, págs. 89-87**, y al nivel inventivo de las

"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 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

reivindicaciones 6 a 9, 16 y 19 a 21 en vista de los documentos D1 y D2: WO2004/056737.

4. 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:

4.1 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 12 reivindicaciones.

El nuevo pliego reivindicatorio está sustancialmente basado en el anterior, pero se ha delimitado la materia a ser protegida, se ha incluido la reivindicación 2 en la reivindicación 1, y se han eliminado las reivindicaciones 4, 8, 11 a 14, 17 y 18.

4.2 Con respecto a las excepciones de patentabilidad

La reivindicación 8, que corresponde a la reivindicación 15 del anterior pliego, ha sido modificada de tal forma que no puede ser interpretada como una forma de administración de un compuesto activo. Así, dicha reivindicación modificada no hace referencia a excepciones de patentabilidad.

4.3 Con respecto a las reivindicaciones relativas a un uso

Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones 11 a 14, 17 y 18 han sido eliminadas del nuevo pliego. Por lo tanto, las objeciones dirigidas a dichas reivindicaciones no prosperan en el nuevo pliego.

4.4 Con respecto a la claridad de las reivindicaciones

En primero lugar, se ha incluido la reivindicación 2 en la nueva reivindicación 1, con el fin de definir de forma concisa los compuestos identificados con el nombre “complejo de hierro(III)- β -cetoamida”.

En segundo lugar, la expresión “opcionalmente substituido” ha sido eliminada de las reivindicaciones con el fin de definir la materia reclamada de forma más concisa.

Con respecto a la expresión “puede ser reemplazado”, es preciso mencionar que ésta únicamente se refiere al posible reemplazo de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) por $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ ó NR_5 en un radical específico, y no se refiere a ningún grupo funcional como un todo, por lo que no hace que el grupo funcional sea opcional. De la nueva reivindicación 6, que es el único lugar en donde se encuentra la expresión en cuestión, cualquier técnico versado en la materia entenderá evidentemente que dicha expresión introduce un número conciso de alternativas, y que éstas pertenecen a una generalización razonable de lo soportado específicamente en la descripción.

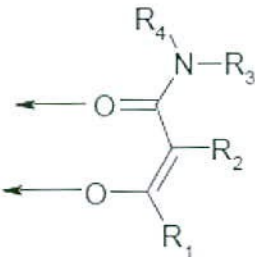
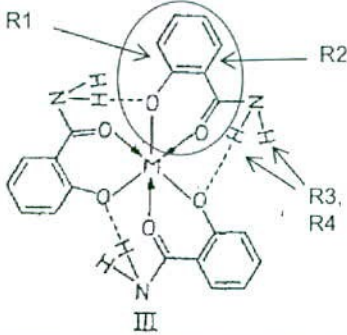
Por otro lado, la nueva reivindicación 7, que corresponde a la reivindicación 10 del anterior pliego reivindicatorio, ha sido redactada como una secuencia lógica de pasos con el fin de definir claramente un procedimiento.

En adición a todo lo anterior, puede notarse que el nuevo pliego reivindicatorio es considerablemente más conciso que el anterior, ya que se ha retirado un gran número de alternativas para los compuestos reclamados. Así, el nuevo pliego reivindicatorio está dirigido únicamente a las modalidades de mayor interés para mi representada.

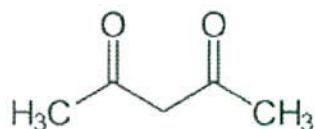
En consecuencia de lo anterior, se considera que las objeciones formuladas en cuanto a la falta de claridad de las reivindicaciones han sido superadas.

4.5 Argumentos a favor de la novedad de la presente solicitud

Dentro de las modificaciones y delimitaciones realizadas en el nuevo pliego reivindicatorio, se ha eliminado la posibilidad de que R_1 y R_2 formen un anillo. Por lo tanto, el documento D1 ya no afecta la novedad de la reivindicación 1, ya que dicho documento requiere que los radicales mencionados formen un anillo, como se muestra a continuación:

Reivindicación 1	D1
 (I)	
R_1 y R_2 no forman un anillo	R_1 y R_2 = fenilo

Por su parte, con respecto a D2, es evidente que el ligando de acetilacetonato de estructura general



No comprende el grupo amino, que es requerido por los ligandos de la presente invención.

De acuerdo con los argumentos anteriormente explicados, la nueva reivindicación independiente 1 es novedosa sobre el estado de la técnica. Como consecuencia de lo anterior, las reivindicaciones dependientes 2 a 6 son también novedosas en virtud de su dependencia. Las reivindicaciones 7 a 12 son también novedosas ya que incluyen también las diferencias mencionadas anteriormente.

4.6 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

En primer lugar, es preciso mencionar que ninguno de los documentos D1 o D2 enseña complejos de hierro (III) con los sustituyentes definidos en las nuevas reivindicaciones. Adicionalmente, no se encuentra en D1 ni en D2 sugerencia alguna que permita determinar que sería deseable modificar los sustituyentes para obtener compuestos alternativos para el tratamiento y profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro.

El efecto farmacofórico asociado con los complejos de la presente invención corresponde al tratamiento y profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro. Por lo tanto, dichos complejos no solo deben formar cualquier tipo de complejo con iones de hierro, sino que también deben tener una biodisponibilidad (liberación de hierro), solubilidad y toxicidad específicas.

Por lo tanto, así sea cierto que, como lo menciona el Señor Examinador: *“el documento D2 divulga compuestos derivados del acetilacetato que forman complejos con Fe(III), en donde se forma un enlace coordinado entre el átomo de hierro trivalente y los átomos de oxígeno de los acetil etanolatos y el documento D1 revela que el grupo salicilamida se enlaza con el átomo de Fe(III) a través de los dos átomos de oxígeno de presente sobre el anillo aromático y el grupo carboxamida”*, lo anterior resulta suficiente únicamente para anticipar la formación de complejos con iones de hierro, pero no permite de ninguna manera llegar a alguna conclusión con respecto a los demás factores determinantes de la presente invención, como lo son: biodisponibilidad, toxicidad y solubilidad.

Particularmente, en el campo de la formación de complejos de hierro se conocen dos efectos farmacofóricos, los cuales son opuestos entre sí.

En primer lugar está el efecto que es objeto de la presente invención, en el cual se forman complejos de hierro para tratar deficiencias de hierro, para lo cual se debe administrar hierro sistemáticamente al cuerpo después de administrar los complejos.

Por otro lado, se encuentran los agentes (ligandos) que forman fuertes complejos con el hierro cuando entran en contacto con éste. Éstos agentes son usados como quelantes para remover excesos de hierro del cuerpo, por ejemplo para tratar la talasemia.

De acuerdo con lo anterior, no es posible determinar si un compuesto es adecuado para tratar la anemia por deficiencia de hierro, o simplemente una deficiencia de hierro, únicamente por su capacidad de formar complejos de hierro, ya que dicha capacidad por sí sola no es suficiente para determinar cuál de los efectos mencionados se logra.

Se puede mencionar, por ejemplo, que es ampliamente conocido que los complejos de dicetona de hierro divulgados en D2 son insolubles en agua, por lo que no son adecuados para medicamentos de administración oral, y exhiben efectos no deseados (toxicidad) en el sistema nervioso central.

Es parte del conocimiento normal de la persona versada en la materia que la solubilidad y la biocompatibilidad no dependen únicamente del grupo formador de complejos que comprende los dos átomos de carbono, sino que los sustituyentes, tales como los que diferencian a la presente invención del arte previo, son de gran importancia para dichos parámetros, y por lo tanto, para el efecto farmacofórico logrado.

De hecho, ni D1 ni D2 mencionan que los compuestos allí divulgados sean adecuados para uso farmacológico.

También se debe reconocer que mediante la presente invención se encontró sorpresivamente que la combinación específica del grupo formador de complejos que comprende dos átomos de oxígeno junto con el grupo amino y los sustituyentes seleccionados para R_1 y R_4 de la fórmula (I), de la presente solicitud, provee compuestos alternativos para el tratamiento y profilaxis de la anemia por deficiencia de hierro y sus síntomas.

Como consecuencia de lo anterior, la reivindicación independiente 1 es inventiva sobre el estado del arte citado. Consecuentemente, las reivindicaciones 2 a 6 son también inventivas en virtud de su dependencia de la reivindicación 1. Las reivindicaciones 7 a 12 son también inventivas ya que comprenden las mismas características que le otorgan nivel inventivo a la reivindicación 1.

De acuerdo a todos los argumentos presentados, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

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. 23361, 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 12 reivindicaciones

Señor Director,

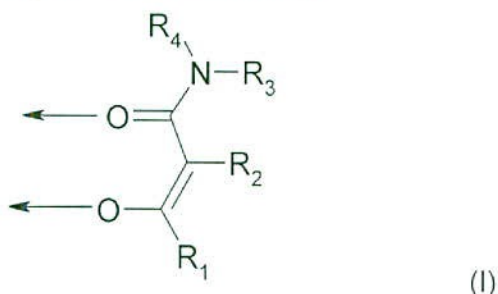

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555



COLO-14904-0841-010-9
SML\SML\ID-264599\WPC14904
No. M-2014-264599\SML

REIVINDICACIONES

1. Compuestos del complejo de hierro(III)- β -cetoamida o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso como medicamentos, que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



caracterizado porque

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

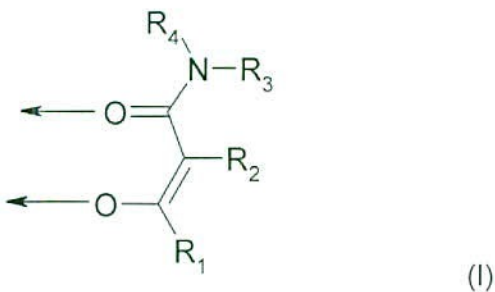
R_1 se selecciona del grupo que consiste de alquilo y alcoxycarbonilo, en donde dicho alquilo puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, halógeno o ciano, en donde dicho alquilo puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,

R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno, amino, y alquilo, en donde dicho alquilo puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales, o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

2. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con la Reivindicación 1, que contienen por lo menos un ligando de la fórmula (I):



caracterizado porque

las flechas representan respectivamente un enlace coordinado a uno o diferentes átomos de hierro,

R_1 es alquilo, en donde dicho alquilo puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes

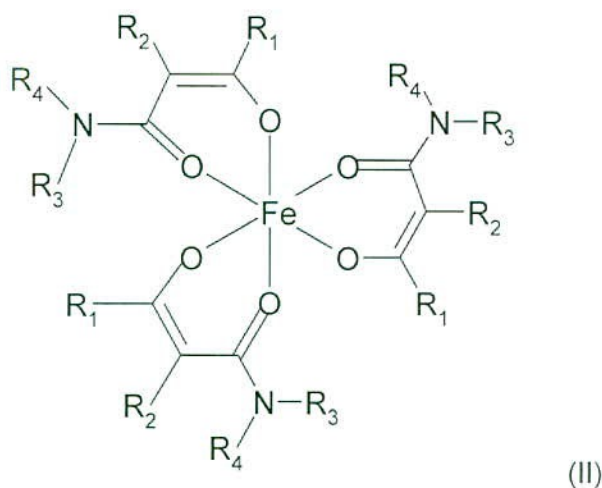
seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo o, halógeno y ciano, en donde dicho alquilo puede ser substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo,

R_3 y R_4 son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo, en donde dicho alquilo puede ser substituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo, o

R_3 y R_4 , junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados, forman un anillo de 3 a 6 elementos, que puede contener uno o más heteroátomos adicionales, o las sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

3. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2 de la fórmula (II):



caracterizado porque R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son conforme se definen en las reivindicaciones 1 ó 2.

4. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque R_1 se selecciona del grupo que consiste de:

- alquilo C_{1-6} ,
- cicloalquilo C_{3-6} ,
- cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} ,
- alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ,
- hidroxilo-alquilo C_{1-4} , y
- halógeno-alquilo C_{1-4} .

5. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_2 se selecciona del grupo que consiste de:

- hidrógeno,

- halógeno,
- alquilo C₁₋₆,
- cicloalquilo C₃₋₆,
- halógeno-alquilo C₁₋₄, y
- ciano.

6. Compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R₃ y R₄ son los mismos o diferentes y se seleccionan respectivamente del grupo que consiste de:

- hidrógeno,
- alquilo C₁₋₆,
- cicloalquilo C₃₋₆,
- cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄,
- alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
- alcoxycarbonilo C₁₋₃-alquilo C₁₋₆,
- hidroxialquilo C₁₋₄, y
- halógeno-alquilo C₁₋₄, o

R₃ y R₄ juntos forman un grupo etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), isopropileno (-CH₂-CH(CH₃)-), butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), isobutileno, pentileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-), o isopentileno, en los cuales un grupo metileno (-CH₂-), respectivamente, puede ser reemplazado con -O-, -NH-, o -NR₅-, en donde R₅ es alquilo, el cual puede ser sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxial, alcoxi, halógeno, ciano y alcoxycarbonilo, y en donde los grupos formados por R₃ y R₄ pueden además respectivamente ser substituidos por uno a tres substituyentes seleccionados del grupo que consiste de hidroxial, alcoxi C₁₋₄, amino y mono- o di-(alquil C₁₋₄)amino.

7. Método para la preparación de los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, que comprende los pasos de

Agregar una solución de una sal de hierro(III) a una solución de la correspondiente β-cetoamida, y

Ajustar el valor del pH adicionando una base.

8. Una composición de administración oral que comprende los compuestos del complejo de hierro(III) de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.

9. Una composición oral de acuerdo con la Reivindicación 8 en la forma de una formulación líquida incluyendo una formulación potable tal como un jarabe, elixir, solución, suspensión, jugo.

10. Medicamento, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6.
11. Medicamento, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, y por lo menos un portador o excipiente compatible desde el punto de vista fisiológico.
12. Composición, que contiene los compuestos del complejo de hierro(III) conforme se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en combinación con por lo menos un medicamento adicional que actúa sobre el metabolismo del hierro.

SML\SML\ID-264600\WPC14904