

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-1780

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **06.031.467**

Solicitud de patente a nombre de **Janssen Pharmaceutica N.V.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **Janssen Pharmaceutica N.V.**, domiciliada en Beerse, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11347 notificado por fijación en lista el 9 de octubre de 2009 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3148, me permito manifestar:

1 Nivel inventivo

El examinador en el concepto técnico No. 3148 argumenta que en la "solicitud, los sustituyentes R5 y R6 de la fórmula (I) forman heterociclo de 5 o 6 miembros, entre los cuales están oxazol y tiazol." Adicionalmente, manifiesta que: "Este despacho no comparte dicha afirmación ya que muy claramente en los ejemplos de la invención se aprecia que el grupo vinilo no es terminal en ninguno de los casos. También afirma que: se aclara que, si bien D2 no sugiere que la parte carboxílica pueda ser alargada mediante el sustituyente X, esta sugerencia si la hace D1 que se considera como el estado de la técnica más cercano. En cuanto al enlace tipo éter en el sustituyente Y en lugar del S, es conocido por el técnico medio que los grupos -O-y -S- son grupos isósteros que se pueden intercambiar conservando las propiedades de los compuestos."

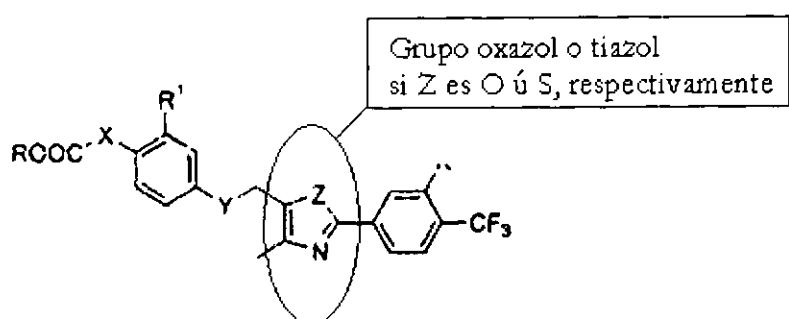
Además, el señor examinador manifiesta que "Al respecto cabe resaltar que para este despacho es claro que los compuestos de la solicitud difieren de los de D1 y D2 por la presencia de un grupo enil en lugar de los grupos oxazol o tiazol como se indicó el análisis de nivel inventivo, sin embargo, esta diferencia, además de estar sugerida en D2 no le confiere a los compuestos reivindicados ningún efecto técnico sorprendente o ventaja al revisar la actividad biológica, toda vez que D1 ya divulgaba la alta afinidad de unión de este tipo de compuestos por el receptor PPARdelta (ver datos de CI₅₀ cuadro 2 de la solicitud vs tabla 2 de D1).

Finalmente, el examinador concluye que "El solicitante en su respuesta solo enfatizó en las pequeñas diferencias estructurales de los compuestos solicitados con respecto a los del estado

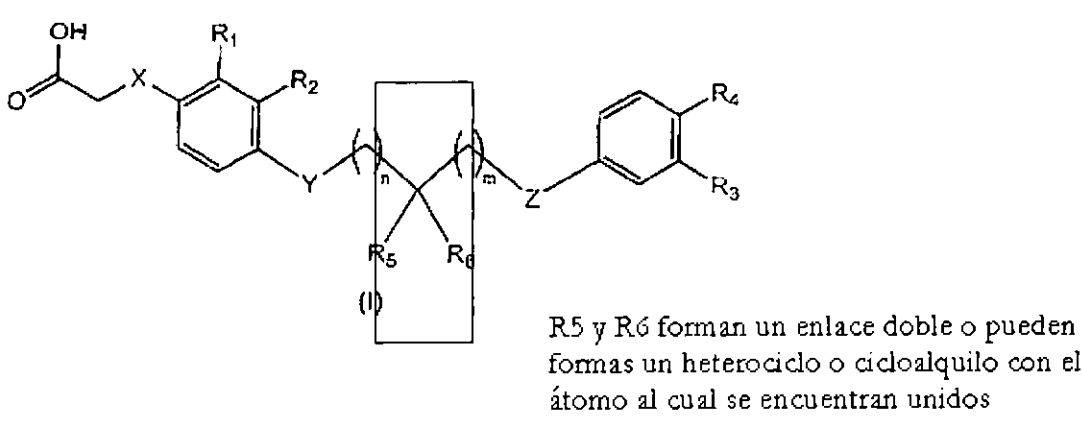
de la técnica y no se pronunció acerca de la actividad biológica de los compuestos de la invención y/o del efecto sorprendente o las ventajas que estos pudieran presentar para ser considerados inventivos a la luz del arte previo relacionado."

En cuanto a tales argumentos, nos permitimos señalar que la anterioridad D1 reporta la síntesis y la actividad biológica de una serie de agonistas del receptor PPAR δ que se obtienen de manera principal por el acople de un éster metílico de fenoxilo a un derivado de clorometilo o hidroximetilo apropiado.

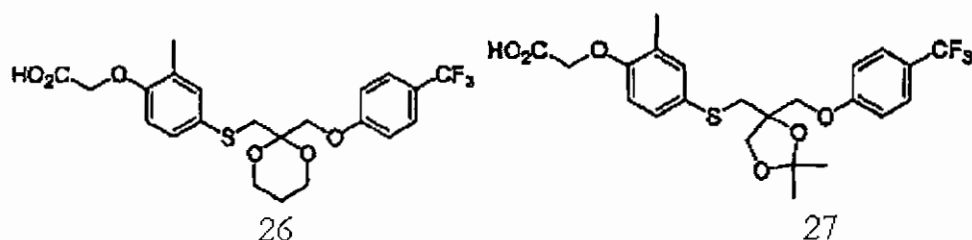
La característica principal de los compuestos revelados en D1 es que las dos partes aromáticas se encuentran unidas mediante un grupo oxazol o tiazol que también es aromático:



En este sentido, respetuosamente nos permitimos decir que el grupo enlazante en D1 es un grupo oxazol o tiazol y no es un grupo lineal como el mostrado en la presente invención. En efecto, la invención en estudio reporta compuestos de ácido 4-((fenoxialquil)tio)fenoxiacético de la fórmula:



Sobre este particular, se hace necesario hacer énfasis en que los ejemplos 26 y 27 de la solicitud muestran como son los compuestos cuando R5 y R6 forman un anillo:



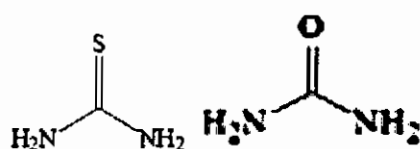
Así las cosas, se reitera que contrario a lo manifestado por ese despacho, R₅ y R₆ no pueden formar un anillo de 5 miembros del tipo oxazol o tiazol como parte integral de la cadena principal. Es más, dentro de los significados de R₅ y R₆ dentro de la presente invención, no existe la posibilidad que sean anillos aromáticos comprendidos por uno o dos heteroátomos.

De hecho, como se demostró en nuestro escrito del 7 de septiembre de 2009, Si al caso R₅ y R₆ formarán un heterociclo, el cual es una ramificación de la cadena principal. En este sentido, también es necesario hacer énfasis en el hecho que al ser el anillo una estructura heterocíclica saturada, su unión a la cadena principal se lleva a cabo por el mismo átomo de carbono, es decir que para estos casos, los compuestos de la invención tienen en dicho carbono una configuración tetraédrica (sp³), la cual a todas luces es diferente a la configuración Sp² mostrada por el carbono que hace parte de la estructura aromática reportada en D1 como ligante. Nuevamente, nos permitimos recalcar que es muy diferente tener un grupo ligante aromático como oxazol o tiazol que tener un grupo lineal que soporte un grupo heterocíclico.

En relación con la anterioridad D2 (WO03/011807), hacemos énfasis en cuanto a que esta referencia sugiere compuestos de fórmula general (I) en donde la inclusión del grupo vinilo se lleva acabo en la cadena principal. En contraste, los compuestos de la presente invención, presentan el grupo vinilo como un grupo terminal cuando R5 y R6 en la fórmula forman un doble enlace, el cual es una función terminal y no aparece en la estructura principal.

En relación con lo anterior, en cuanto a que "...es conocido por el técnico medio que los grupos -O- y -S- son grupos isópteros que se pueden intercambiar conservando las propiedades de los compuestos.", atentamente nos permitimos citar el ejemplo más simple del reemplazo de un grupo isótero por otro. En efecto, el caso más sencillo de

mirar es el reemplazo del átomo de oxígeno por el átomo de azufre dentro de la molécula de urea para dar como resultado la tioúrea:



Para el caso de la tiourea, al estudiar una de sus propiedades como lo es la solubilidad, se puede decir que el azufre disminuye radicalmente la solubilidad, pues 180 gramos de este compuesto se solubilizan en un litro de agua a una temperatura de 20°C, en tanto que, la urea presenta una solubilidad en agua a la misma temperatura de **1193** gramos por litro de agua. Desde el punto de vista biológico, al reemplazar el oxígeno por el átomo de azufre, hace que la tioúrea sea un compuesto nocivo, altamente tóxico y perjudicial para el medio ambiente, mientras que la urea es un compuesto benéfico que se utiliza como un fertilizante. Así las cosas, no es cierto que para una persona medianamente versada en la materia sea obvio o evidente intercambiar “grupos isópteros” como el oxígeno y el nitrógeno para dar compuestos con “propiedades conservadas”. Esto a todas luces es una apreciación personal del señor examinador sin ningún sustento técnico, lo cual en ningún momento resulta procedente para desvirtuar la altura inventiva de la invención.

En este sentido, resulta muy apropiado dirigir respetuosamente la atención de ese despacho a la página 76 del Manual Andino de patentes, principalmente al acápite 10.1 (Requisitos del Artículo 18) donde se pone de manifiesto que : “El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica.” (El resaltado es nuestro). Por ende, no es cierto que intercambiar grupos isómeros de cómo resultado propiedades conservadas, pues con el ejemplo anterior queda cabalmente demostrado que en una molécula tan sencilla como la urea y la tiourea, al cambiar el átomo de oxígeno por un átomo de azufre, le confiere propiedades diferentes y no conservadas a las moléculas.

Adicionalmente, la anterioridad D2 no sugiere que la parte carboxílica pueda ser alargada mediante un sustituyente X como sí lo hace la presente invención. Otra diferencia marcada es que D2 sugiere un enlace tipo éter en el sustituyente Y y no un sustituyente S como lo hace la solicitud en estudio. Si bien estas son diferencias sutiles en la molécula, de acuerdo con lo expuesto por el señor examinador en su concepto técnico, también es cierto que dichas sutilidades marcan la diferencia y como anteriormente se mencionó, el reemplazo de un grupo por

otro, o la posición dentro de una cadena alquílica podrían hacer que los compuestos se comporten de una manera totalmente inesperada.

D2 al igual que D1 sugiere la presencia inalterable de un grupo tiazol (aromático) para la estructura central enlazante de los dos extremos aromáticos, como así se expuso en nuestro anterior memorial. Esto le sugeriría a la persona medianamente versada en la materia que es imprescindible ubicar tres zonas aromáticas dentro de los compuestos, lo cual se aleja de las enseñanzas de la solicitud en estudio, donde el grupo enlazante es una cadena lineal alquílica que puede tener dos heteroátomos.

Esto, demuestra una vez más que la combinación de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, no pueden afectar la altura inventiva de la solicitud en estudio, ya que ambos documentos sugieren la presencia indispensable del grupo tiazol u oxazol dentro de la cadena principal, lo cual no corresponde con la invención en estudio.

Igualmente, la conclusión de la falta de nivel inventivo emitida por ese despacho desconoce lo establecido en el Manual Andino de Patentes que indica en su numeral 10.4 los indicios de la existencia de nivel inventivo cuando se pone de manifiesto que: "En la practica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;
- la sorprendente sencillez de la solución propuesta;
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y
- el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aun insatisfecha." (El resaltado es nuestro).

Considerando los argumentos anteriores a la luz de los indicios de la existencia de nivel inventivo, es claro que la presente invención cumple con reunir algunos de dichos indicios pues de manera inesperada, con la modificación del grupo enlazante, se logren moléculas útiles como moduladores del receptor PPAR delta.

Aún más, contrario a lo sugerido por D1 y D2 que indicaba la presencia irremplazable de un grupo tiazol u oxazol (grupo aromático) como ligantes entre los dos grupos que conforman los extremos de la molécula, la presente solicitud supera este prejuicio técnico y demuestra que en el caso de los compuestos específicos reclamados se logra una actividad deseable como moduladores de PPAR delta.

Finalmente, resulta pertinente señalar que el análisis de nivel inventivo realizado por el señor examinador es claramente el resultado de un análisis del tipo "hindsight". De hecho, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva.

En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos. A este respecto dirigimos la atención del examinador al "Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina", publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo "...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención, ...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha 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". (El subrayado es nuestro)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados como referencia D1 y D2, sin dar mayor importancia a la capacidad inventiva del solicitante que radica en reemplazar el grupo aromático central (tiazol u oxazol) por un grupo alquilfílico lineal para lograr compuestos alternativos con actividad moduladora como PPAR delta. En consecuencia, para una persona versada en la materia no habría sido obvio reemplazar dicho grupo aromático central a partir de lo mencionado en dos referencias que no mencionan ni sugieren para nada este tipo de cambio dentro de las moléculas allí señaladas y mucho menos indican que se pueda esperar alguna clase de actividad con dicho cambio.

Al respecto, también es necesario hacer énfasis sobre el hecho que no es procedente establecer comparación entre lo mencionado en el cuadro 2 de la solicitud y lo mostrado en la tabla 2 de D1, toda vez que el valor de IC50 obtenido en D1 es el resultado de un ensayo de trans-activación celular mientras que en la presente invención se realizó mediante un ensayo de transfección para receptores PPAR, lo cual no se puede extrapolar pues son el resultado de dos ensayos completamente diferentes.

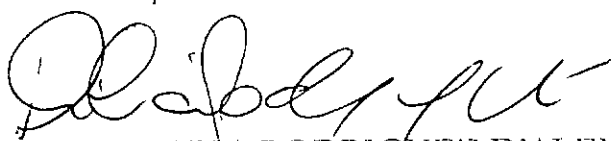
Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi

227
227

mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

NDA

228
228

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

REF: **EXPEDIENTE No. 06.031.467**
SOLICITUD DE PATENTE A NOMBRE DE JANSSEN
PHARMACEUTICA N.V.

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53 Piso 6, atentamente digo a usted que sustituyo el poder con que obro a la doctora **DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN**, domiciliada en Bogotá, D.C., portadora de la tarjeta profesional No. 20.824, con las mismas facultades con que me fueron conferidas para este caso.


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquén

T.P. 68.228

Acepto sustitución

DILIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20.824

229
229

La urea es una sustancia no peligrosa, no tóxica, no cancerígena y tampoco es inflamable aunque si es levemente irritante en contacto en los ojos y piel.

Es explosivo si se mezcla con agentes reductores fuertes, como hipoclorito y por termo descomposición, produce gases inflamables y tóxicos (NH_3 y CO_2)

Solubilidad

Es muy soluble en agua, alcohol y amoníaco. Poco soluble en éter y otros a temperatura ambiente. Ver tablas.

Solubilidad en agua

Temperatura (°C)	Gramos/100gr sc
20°	52
30	62.5
60	71.5
80	80
100	88

Solubilidad en alcoholes

Alcohol	Gramos/100gr sc
Metanol	27.7
Etanol	7.2
n-propanol	3.6
Isobutanol	2.3

Principales reacciones

Por termo descomposición, a temperaturas cercanas a los 150 - 160 °C, produce gases inflamables y tóxicos y otros compuestos. Por ejemplo amoníaco, dióxido de carbono, cianato de amonio (NH_4OCN) y biurea $\text{HN}(\text{CONH}_2)_2$. Si se continúa calentando, se obtienen compuestos cíclicos del ácido cinabrio.

Soluciones de urea neutras, se hidrolizan muy lentamente en ausencia de microorganismos, dando amoníaco y dióxido de carbono. La cinética aumenta a mayores temperaturas, con el agregado de ácidos o bases y con un incremento de la concentración de urea.

Urea en la naturaleza

La urea es producida por los mamíferos como producto de la eliminación del amoníaco, el cuál es altamente tóxico para los mismos. El llamado ciclo de la urea, es el proceso que consiste en la formación de urea a partir de amoníaco. Es un proceso que consume energía, pero es indispensable para el quimismo vital. En los humanos al igual que en el resto de los mamíferos, la urea es un producto de desecho, producido cuando el cuerpo ha digerido las proteínas. Esta es llevada a través de la sangre a los riñones, los cuales filtran la urea de la sangre y la depositan en la orina. Un hombre adulto elimina aproximadamente unos 28 g de urea por día.

Por otra parte, se encuentran en el suelo numerosas bacterias que liberan una enzima llamada ureasa. La ureasa es una enzima hidrolítica que cataliza la reacción de descomposición de urea por el agua, con formación de una molécula de anhídrido carbónico y dos moléculas de amoníaco.

De ésta forma vemos que en dos situaciones distintas, en la naturaleza se verifica la

Nombre de usuario o dirección de correo electrónico: *

Contraseña: *

Iniciar sesión

» Crear cuenta nueva

» Solicitar nueva contraseña

Química

- » Química Orgánica
- » El hidrógeno
- » Oxígeno
- » Sodio, potasio y elementos del grupo I
- » Berilio, Magnesio, Calcio y elementos del Grupo II
- » Nitrógeno
- » Carbono
- » Silicio
- » Soda Cáustica (Hidróxido de Sodio)
- » Tipos de enlaces químicos
- » Alcoholes
- » Sales, Compuestos de calcio
- » Carbonato de Sodio
- » Coloides
- » Hidrocarburos
- » Yodo
- » Hidrocarburos Aromáticos
- » El fósforo
- » El Magnesio y sus aleaciones
- » Lantánidos
- » Actínidos
- » Ácidos grasos
- » Termodinámica
- » Urea
 - » Producción Industrial de urea
 - » Amoníaco
 - » Etileno
 - » Isocianatos
 - » Disoluciones
 - » Metanol
 - » Adhesivos
 - » Almacenaje de fluidos en plantas de procesos
 - » Corrosión
 - » Cromatografía
 - » Formaldehído
 - » Nitrato Potásico
 - » Óxido de etileno
- » Películas finas
- » Suelos
- » Alúmina
- » Aluminio
- » Cerámicas avanzadas
- » Combustión
- » Compuestos Quirales
- » Dureza y ablandamiento del agua
- » Mercaptanos
- » Osmosis inversa
- » Cristales y cristalización
- » Espectroscopia de rayos X
- » Tensión Superficial

Sitios recomendados

- » iPodTotal

9

230
230

reacción en ambos sentidos.

• * zuneTotal

Usos y aplicaciones

Los principales usos de la urea son:

Fertilizante

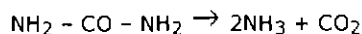
El 90% de la urea producida se emplea como fertilizante. Se aplica al suelo y provee nitrógeno a la planta. También se utiliza la urea de bajo contenido de biuret (menor al 0.03%) como fertilizante de uso foliar. Se disuelve en agua y se aplica a las hojas de las plantas, sobre todo frutales, cítricos.

La urea como fertilizante presenta la ventaja de proporcionar un alto contenido de nitrógeno, el cuál es esencial en el metabolismo de la planta ya que se relaciona directamente con la cantidad de tallos y hojas, las cuáles absorben la luz para la fotosíntesis. Además el nitrógeno está presente en las vitaminas y proteínas, y se relaciona con el contenido proteico de los cereales.

La urea se adapta a diferentes tipos de cultivos.

Es necesario fertilizar, ya que con la cosecha se pierde una gran cantidad de nitrógeno.

El grano se aplica al suelo, el cuál debe estar bien trabajado y ser rico en bacterias. La aplicación puede hacerse en el momento de la siembra o antes. Luego el grano se hidroliza y se descompone:



Debe tenerse mucho cuidado en la correcta aplicación de la urea al suelo. Si ésta es aplicada en la superficie, o si no se incorpora al suelo, ya sea por correcta aplicación, lluvia o riego, el amoníaco se vaporiza y las pérdidas son muy importantes. La carencia de nitrógeno en la planta se manifiesta en una disminución del área foliar y una caída de la actividad fotosintética.

Fertilización foliar

La fertilización foliar es una antigua práctica, pero en general se aplican cantidades relativamente exiguas en relación a las de suelo, en particular de macronutrientes. Sin embargo varios antecedentes internacionales demuestran que el empleo de urea bajo de biuret permite reducir las dosis de fertilizantes aplicados al suelo, sin pérdida de rendimiento, tamaño y calidad de fruta. Estudios realizados en Tucumán demuestran que las aplicaciones foliares de urea en bajas cantidades resultan tan efectivas como las aplicaciones al suelo. Esto convalida la práctica de aplicar fertilizantes junto con las aplicaciones de otros agroquímicos como complemento de un programa de fertilización eficiente.

Industria química y plástica

Se encuentra presente en adhesivos, plásticos, resinas, tintas, productos farmacéuticos y acabados para productos textiles, papel y metales.

Como suplemento alimentario para ganado

Se mezcla en el alimento del ganado y aporta nitrógeno, el cuál es vital en la formación de las proteínas.

Producción de resinas

Como por ejemplo la resina urea-formaldehído. Estas resinas tienen varias

10

aplicaciones en la industria, como por ejemplo la producción de madera aglomerada. También se usa en la producción de cosméticos y pinturas.

∞ Producción industrial de urea

< Energía libre de formación	arriba	Producción industrial de urea >
------------------------------	--------	---------------------------------

Jue, 11/08/2005 - 11:44

281
231

//

23-2
232**Ficha de Datos de Seguridad**
Según Reglamento (CE) 1907/2006141743 **Tiourea-PRS****1. Identificación de la sustancia/preparado y de la sociedad o empresa****1.1 Identificación de la sustancia o del preparado**

Denominación:

Tiourea

1.2 Uso de la sustancia o preparado:

Para usos de laboratorio, análisis, investigación y química fina.

1.3 Identificación de la sociedad o empresa:

PANREAC QUIMICA, S.A.U.

C/Garraf, 2

Polígono Pla de la Bruguera

E-08211 Castellar del Vallès

(Barcelona) España

Tel. (+34) 937 489 400

e-mail: product.safety@panreac.com

Urgencias:

Número único de teléfono para llamadas de urgencia: 112 (UE)

Tel.: (+34) 937 489 499

2. Identificación de los peligros

Nocivo por ingestión. Posibles efectos cancerígenos. Tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático. Posible riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.
"Restringido a usos profesionales" según Directiva 97/56/CE.

3. Composición/Información de los componentes

Denominación: Tiourea

Fórmula: $\text{SC}(\text{NH}_2)_2$ M.=76,12 CAS [62-56-6]

Número CE (EINECS): 200-543-5

Número de índice CE: 612-082-00-0

4. Primeros auxilios**4.1 Indicaciones generales:**

En caso de pérdida del conocimiento nunca dar a beber ni provocar el vómito.

4.2 Inhalación:

12

233
233**8. Controles de exposición/protección personal****8.1 Medidas técnicas de protección:**
-----**8.2 Control límite de exposición:**
-----**8.3 Protección respiratoria:**

En caso de formarse polvo, usar equipo respiratorio adecuado.

8.4 Protección de las manos:

Usar guantes apropiados

8.5 Protección de los ojos:

Usar gafas apropiadas.

8.6 Medidas de higiene particulares:

Quitarse las ropas contaminadas. Lavarse las manos antes de las pausas y al finalizar el trabajo. Usar ropa de trabajo adecuada.

8.7 Controles de la exposición del medio ambiente:

Cumplir con la legislación local vigente sobre protección del medio ambiente.

El proveedor de los medios de protección debe especificar el tipo de protección que debe usarse para la manipulación del producto, indicando el tipo de material y, cuando proceda, el tiempo de penetración de dicho material, en relación con la cantidad y la duración de la exposición.

9. Propiedades físicas y químicas

Aspecto:

Cristales blancos.

Olor:

Inodoro.

pH 5-7(50 g/l)

Punto de fusión : 176°C

Temperatura de auto ignición : 440°C

Presión de vapor: (20°C) <0,0001

Densidad (20/4): 1,41

Solubilidad: 180 g/l en agua a 20°C

10. Estabilidad y reactividad**10.1 Condiciones que deben evitarse:**
-----**10.2 Materias que deben evitarse:**

Agentes oxidantes. Acido nítrico. Peróxido de hidrógeno (agua oxigenada).

10.3 Productos de descomposición peligrosos:

Dióxido de azufre.

10.4 Información complementaria:

13

234
234**11. Información toxicológica****11.1 Toxicidad aguda:**DL₅₀ oral rata: 125 mg/kgDL₅₀ intraperitoneal ratón: 100 mg/kg

DLLo oral conejo: 6985 mg/kg

Toxicidad subaguda a crónica:

DTLo oral rata: 240 mg/kg

No hay conclusiones objetivas definitivas sobre el efecto cancerígeno de esta sustancia.

11.2 Efectos peligrosos para la salud:

Por contacto ocular: Irritaciones en mucosas.

Por ingestión: náuseas, vómitos, diarreas.

Puede provocar reacción alérgica, sensibilización.

Por absorción de grandes cantidades: edema pulmonar.

Efectos crónicos alteraciones sanguíneas, alteraciones del metabolismo.

No se descartan otras características peligrosas. Observar las precauciones habituales en el manejo de productos químicos.

12. Información Ecológica**12.1 Movilidad :**

Reparto: log P(oct)= -0,92

12.2 Ecotoxicidad :12.2.1 - Test EC₅₀ (mg/l) :

Crustáceos (Daphnia Magna)= 110 mg/l ; Clasificación : Altamente tóxico.

Peces (Leuciscus Idus) >10000 mg/l ; Clasificación : Poco tox.

Peces (P. promelas) >100 mg/l ; Clasificación : Tóx.

Peces (B. rerio) 10000 mg/l ; Clasificación : Tóx.

12.2.2 - Medio receptor :

Riesgo para el medio acuático = Bajo

Riesgo para el medio terrestre = Bajo

12.2.3 - Observaciones :

12.3 Degradabilidad :12.3.1 - Test : DBO₅ = 0,013-0,075 g/g

ThOD = 2,52 g/g

COD = 0,84 g/g

12.3.2 - Clasificación sobre degradación biótica :

DBO₅/DQO Biodegradabilidad = Media, de 1/3 a 1/10

12.3.3 - Degradación abiótica según pH : -----

12.3.4 - Observaciones :

12.4 Acumulación :

14

235
235

12.4.1 - Test :

12.4.2 - Bioacumulación :

Riesgo = -----

12.4.3 - Observaciones :

Producto no bioacumulable.

12.5 Otros posibles efectos sobre el medio natural :

Producto contaminante del agua. No permitir su incorporación al suelo ni a acuíferos.

13. Consideraciones sobre la eliminación**13.1 Sustancia o preparado:**

En la Unión Europea no están establecidas pautas homogéneas para la eliminación de residuos químicos, los cuales tienen carácter de residuos especiales, quedando sujetos su tratamiento y eliminación a los reglamentos internos de cada país. Por tanto, en cada caso, procede contactar con la autoridad competente, o bien con los gestores legalmente autorizados para la eliminación de residuos.

2001/573/CE: Decisión del Consejo, de 23 de julio de 2001, por la que se modifica la Decisión 2000/532/CE de la Comisión en lo relativo a la lista de residuos.

Directiva 91/156/CEE del Consejo de 18 de marzo de 1991 por la que se modifica la Directiva 75/442/CEE relativa a los residuos.

En España: Ley 10/1998, de 21 de abril, de Residuos. Publicada en BOE 22/04/98.

ORDEN MAM/304/2002, de 8 de febrero, por la que se publican las operaciones de valorización y eliminación de residuos y la lista europea de residuos. Publicada en BOE 19/02/02.

13.2 Envases contaminados:

Los envases y embalajes contaminados de sustancias o preparados peligrosos, tendrán el mismo tratamiento que los propios productos contenidos.

Directiva 94/62/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 1994, relativa a los envases y residuos de envases.

En España: Ley 11/1997, de 24 de abril, de Envases y Residuos de Envases. Publicada en BOE 25/04/97.

Real Decreto 782/1998, de 30 de abril, por el que se aprueba el Reglamento para el desarrollo y ejecución de la Ley 11/1997, de 24 de abril, de Envases y Residuos de Envases. Publicado en BOE 01/05/98.

14. Información relativa al transporte

Terrestre (ADR):

Denominación técnica: SÓLIDO ORGÁNICO TÓXICO, N.E.P.

ONU 2811 Clase: 6.1 Grupo de embalaje: III (E)

Marítimo (IMDG):

Denominación técnica: SÓLIDO ORGÁNICO TÓXICO, N.E.P.

15

236
236

ONU 2811 Clase: 6.1 Grupo de embalaje: III
Aéreo (ICAO-IATA):
Denominación técnica: Sólido tóxico, orgánico, n.e.p.
ONU 2811 Clase: 6.1 Grupo de embalaje: III
Instrucciones de embalaje: CAO 619 PAX 619

15. Información reglamentaria

15.1 Etiquetado según REACH



Símbolos:

Indicaciones de peligro: Nocivo Peligroso para medio ambiente

Frases R: 22-40-51/53-63 Nocivo por ingestión. Posibles efectos cancerígenos.

Tóxico para los organismos acuáticos, puede provocar a largo plazo efectos negativos en el medio ambiente acuático. Posible riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto.

Frases S: 36/37-61 Usense indumentaria y guantes de protección adecuados.

Evítese su liberación al medio ambiente. Recábense instrucciones específicas de la ficha de datos de seguridad.

Número de índice CE: 612-082-00-0

16. Otras informaciones

Número y fecha de la revisión: 2 14.05.09

Respecto a la revisión anterior, se han producido cambios en los apartados: 3, 15.

Los datos consignados en la presente Ficha de Datos de Seguridad, están basados en nuestros actuales conocimientos, teniendo como único objeto informar sobre aspectos de seguridad y no garantizándose las propiedades y características en ella indicadas.

237
237

[Anuncios Google](#)
[Venta Propiedades](#)
[Contaminacion Agua](#)
[Contaminacion Suelo](#)
[Estudio Química](#)
[Importancia Química](#)
[Inicio](#)
[Fotografía](#)
[Caucho](#)
[Energías Alternativas](#)
[Polímeros](#)
[Antibióticos](#)
[Cambio climático](#)
[Petróleo](#)
[Foros](#)
[Ácido Sulfúrico](#)
[Jabones](#)
[Emulsiones](#)
[Papel](#)
[Química](#)
[Química inorgánica](#)
[Física](#)
[Redes](#)
[Criptografía](#)

Urea

Principal » Química

Plantas producción O2/N2

Cryoplants - Plantas de O2 & N2 ISO 9001:2000
 Mercado CE
www.cryoplants.es

Compre aquí MMS Mineral

El Descubrimiento para su Salud contra virus
 , bacterias y hongos
www.mmsmineral.com/

Equipos para laboratorios

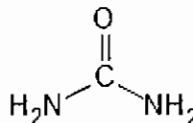
Reactivos para análisis Merck Materiales,
 Suministros Laboratorio
www.vicol.com

Weather Controls

Equipos para Monitoreo Ambiental Productos para
 Laboratorios
www.weathercontrols.com/

Urea, también conocida como carbamida, carbonildiamida o ácido arbamídico, es el nombre del ácido carbónico de la diamida. Cuya fórmula química es $(\text{NH}_2)_2\text{CO}$. Es una sustancia nitrogenada producida por algunos seres vivos como medio de eliminación del amoníaco, el cuál es altamente tóxico para ellos. En los animales se halla en la sangre, orina, bilis y sudor.

Anuncios Google



La urea se presenta como un sólido cristalino y blanco de forma esférica o granular. Es una sustancia higroscópica, es decir, que tiene la capacidad de absorber agua de la atmósfera y presenta un ligero olor a amoníaco.

Comercialmente la urea se presenta en pellets, gránulos, o bien disuelta, dependiendo de la aplicación.

Propiedades

Peso molecular	60.06 g/mol
Densidad	768 Kg/m ³
Punto de fusión	132.7 °C
Calor de fusión	5.78 a 6 cal/gr
Calor de combustión	2531 cal/gr Humedad crítica relativa (a 30°C): 73%
Acidez equivalente a carbonato de calcio	84 (Partes de carbonato de calcio necesarias para neutralizar el efecto acidificante de 100 partes de urea)
Índice de salinidad	75.4
Calor de disolución en agua	57.8 cal/gr (endotérmica)
Energía libre de formación a 25 °C	47120 cal/mol (endotérmica)
Corrosividad	altamente corrosivo al acero al carbono. Poco al aluminio, zinc y cobre. No lo es al vidrio y aceros especiales

Web textoscientificos.com
 búsqueda de Google

Navegación

- » Contacto
- » Foros
- » Acerca de Textos Científicos
- » Mapa del sitio
- » Enlaces
- » Privacidad

Anuncios Google

Equipos para laboratorios

Reactivos para análisis Merck
 Materiales,
 Suministros
 Laboratorio

Weather Controls

Equipos para
 Monitoreo Ambiental
 Productos para
 Laboratorios
www.weathercontrols.com/

Santini Argentina

Maquinas
 Embotelladoras
 Tratamientos de agua
www.santiniargentina.com

FindAdBlue.com

¿Buscas AdBlue?
 Encuéntralo en toda
 Europa
www.FindAdBlue.com

Spa Electronico

desintoxicación iónica
 reduce la glucosa en
 sangre
www.spaelectronico.com

Inicio de sesión de usuario

17

~~238~~ 238

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06 31467

Clasificación Internacional (IPC): C07D 317/22, A61K 31/192 y A61P 3/10

Concepto Técnico No. 3194

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Via Nacional

☐

Via PCT (Fase Nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/US2004/030188

Fecha de Presentación Internacional

16/09/2004

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

Descripción: Folios 6 a 155 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 206 a 215 modificado.

Prioridad: Folio 1 US 60/504,089 del 19/09/2003.

Respuesta del solicitante: Folios 221 a 237.

2. Objeto de la invención

Título: ACIDOS 4-(FENOXIALQUIL)TIO)-FENOXIACETICOS Y ANALOGOS.

Objeto:

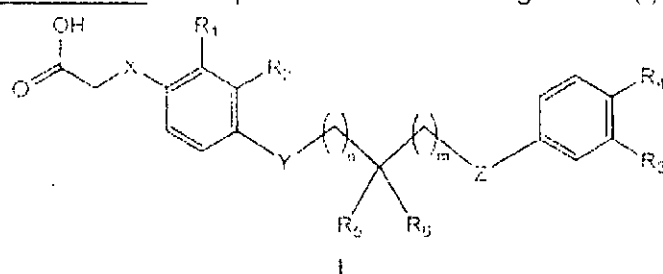
El objeto de la solicitud consiste en derivados de ácidos 4-(fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos que actúan como moduladores de PPAR delta (PPAR δ) y sus composiciones farmacéuticas.

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de proveer nuevos compuestos moduladores de PPAR delta (PPAR δ) con propiedades mejoradas a los ya conocidos que sean útiles en el tratamiento de dislipidemias y diabetes.

Para solucionar este problema técnico la solicitud proporciona compuestos derivados del ácidos 4-(fenoxialquil)tio)-fenoxiacéticos de fórmula general (I) y sus composiciones farmacéuticas.

EXP 2006 031467

Reivindicaciones 1 a 38: Compuestos de fórmula general (I).



Reivindicación 39: Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I).

Se catalogó la invención según la IPC así: C07D 317/22, A61K 31/192 y A61P 3/10.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 19/09/2003, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Publicación*	<i>Novel Selective Small Molecule Agonists for Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPARδ) Synthesis and Biological Activity</i>	27/02/2003
D2	WO 0311807	Novel vinyl carboxylic acid derivatives and their use as antidiabetics etc.	13/02/2003

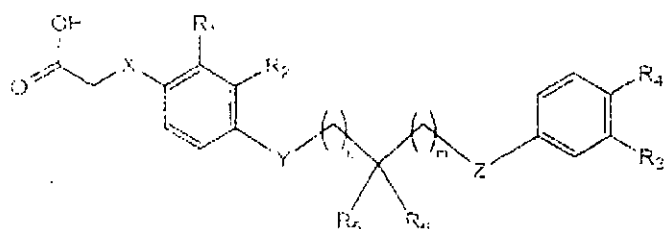
* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial para establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud.

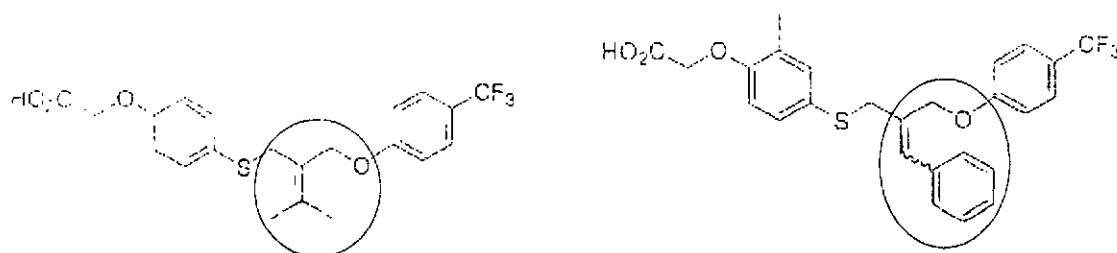
Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 reclama compuestos moduladores PPARδ de fórmula (I).



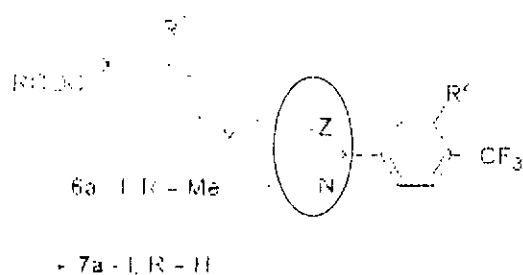
Donde
X = O
Y = S
Z = O
R₁ = CH₃
R₄ = CF₃

Entre las modalidades preferidas de la solicitud (compuestos 15 y 18) están los de fórmula:



EXP 2006 031467

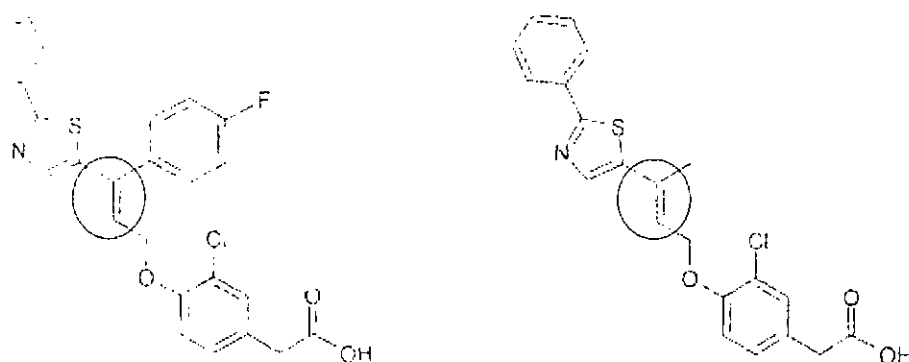
El estado de la técnica más cercano es el documento D1, el cual describe (Tabla 1) ácidos fenoxiacéticos moduladores PPAR δ de fórmula y sus rutas de síntesis:



Donde: $X = O$ $Y = O, S$
 $R = H$ $R^1 = H, CH_3$ $R^2 = H$

La única diferencia de los compuestos de la solicitud con respecto a los de D1 es el grupo enil sustituido en el puente que conecta los dos anillos (remarcado).

El documento D2 (páginas 48 y 51) describe ácidos carboxílicos de fórmula:



Como se puede apreciar, D2 sugiere la inclusión del grupo enil sustituido conectado con el heteroátomo (oxígeno o azufre) de la posición 4 del ácido fenilacético.

Así las cosas, vemos que la diferencia estructural de los compuestos de la solicitud con respecto a D1, está claramente sugerida en D2 y aún así, no le concede un efecto técnico inesperado o ventaja con respecto a los del estado de la técnica, ya que tienen las mismas propiedades moduladores PPAR δ y los datos de Cl_{50} presentados en la solicitud (del orden nanomolar) no demuestran mayor afinidad y/o selectividad si se comparan con los correspondientes datos del estado de la técnica (ver cuadro 2 de la solicitud folio 154 vs tabla 2 de D1 folio 189).

Dado que D1 y D2 divulgaban previamente ácidos fenoxialquiltioacéticos sustituidos como moduladores PPAR delta, el técnico medio, motivado por sus enseñanzas y aplicando sus conocimientos generales y de acuerdo a la sugerencia del grupo enil de D2, modificaría en la estructura principal el grupo conectado con el azufre de la posición 4 por un grupo enil sustituido, derivando así de manera evidente del estado de la técnica los compuestos reivindicados, por lo tanto no se le puede atribuir altura inventiva a los compuestos de la presente solicitud.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en respuesta al oficio 11347 mantiene el mismo el capítulo reivindicatorio (folios 206 a 215) y argumenta en resumen lo siguiente:

1. *Contrario a lo manifestado por ese despacho, R5 y R6 no pueden formar un anillo de 5 miembros del tipo oxazol o tiazol como parte integral de la cadena principal. Es más, dentro de los significados de R5 y R6 dentro de la presente invención, no existe la posibilidad que sean anillos aromáticos comprendidos por uno o dos heteroátomos.*

Se le reitera al solicitante que la reivindicación 1 de la presente solicitud contempla la posibilidad de que R5 y R6 juntos formen, entre otros, un heterociclo de 5 ó 6 miembros.

2. *En contraste con lo enseñado por D2, los compuestos de la presente invención, presentan el grupo vinilo como un grupo terminal cuando R5 y R6 en la fórmula forman un doble enlace, el cual es una función terminal y no aparece en la estructura principal.*

Como ya se indicó anteriormente, en los compuestos de la presente invención no siempre el grupo vinilo es una función terminal, como por ejemplo en los compuestos 18 y 19.

3. *En cuanto a la isosteria de los grupos es -O- y -S- mencionada por el examinador, atentamente nos permitimos citar el ejemplo más simple del reemplazo de un grupo isótero por otro. En efecto, el caso más sencillo de mirar es el reemplazo del átomo de oxígeno por el átomo de azufre dentro de la molécula de urea para dar como resultado la tiourea que tienen propiedades diferentes. Por ende, no es cierto que intercambiar grupos isósteros de cómo resultado propiedades conservadas*

Esto a todas luces es una apreciación personal del señor examinador sin ningún sustento técnico, lo cual en ningún momento resulta procedente para desvirtuar la altura inventiva de la invención

El ejemplo citado por el solicitante muestra las diferencias entre dos moléculas pequeñas la úrea y la tiourea, en donde el cambio de uno de sus átomos es muy marcado en sus propiedades fisicoquímicas, pero en el caso del CO₂ y N₂O las características de ambos son muy similares, por lo tanto este ejemplo de la úrea y la tiourea no se puede tomar como base para desconocer los principios de isosteria y bioisosteria que han sido ampliamente estudiados en química y tienen aplicación en el diseño de fármacos.

Para este caso particular, en los compuestos reclamados en la solicitud no se demuestra un efecto sorprendente o ventaja al intercambiar el átomo de oxígeno por el átomo de azufre en el puente conector de los dos anillos, lo cual da indicios de que estos átomos pueden intercambiarse sin que esto genere un cambio significativo en la actividad biológica.

4. *D2 al igual que D1 sugiere la presencia inalterable de un grupo tiazol (aromático) para la estructura central enlazante de los dos extremos aromáticos, como se expuso en nuestro anterior memorial.*