

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-087036- -00011-0000

Fecha: 2012-10-18 16:27:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Referencia: Expediente No. 07.087.036

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Método para analizar el ácido fosforoso, el Fosetil-Al o ambos simultáneamente"

Solicitante: Bayer CropScience AG

**RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 07.087.036****DEL 27 DE JULIO DE 2012, OFICIO NO. 13018 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

**1. Objeciones del Examinador****1.1 Reivindicaciones**

1.1.1. Se objetan las reivindicaciones 2 a 4 por cuanto se consideran muy amplias y sin sustento en la descripción. Se sugiere la limitación correspondiente.

1.1.2. Se objetan las reivindicaciones 11 a 13 por cuanto se consideran redactadas como resultado a alcanzar.

1.1.3. La reivindicación 1 se ha objetado por cuanto se considera que la expresión menores o iguales es imprecisa.

1.1.4. Se considera que el método para análisis simultáneo es un método de validación lo cual sería un protocolo general para uso rutinario en laboratorio.

## 1.2 Novedad

El Examinador plantea que, después de realizada la búsqueda de anterioridades, encontró documentos que afectan la novedad de las reivindicaciones 1 a 7 y 8 a 10 de la presente solicitud.

Particularmente, el Examinador considera que los documentos "Hernández F. et al., Journal of chromatography. B, Elsevier, Amsterdam, NL, Vol 808, No. 2, P 229-239. An estimation of the exposure to organophosphorous pesticides through the simultaneous determination of their main metabolites in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry" (D1) y "Hernández F. et al., Journal of AOAC International, Vol 86, No. 4, P 832 - 838. "Rapid Determination of fosetyl-Aluminium Residues in Lettuce by Liquid Chromatography/Electrospray Tandem Mass Spectrometry" (D2), afectan la novedad de la presente solicitud por cuanto:

*"El documento D1 enseña un método para la determinación directa de organofosforados pesticidas, metabolitos libres de 4-nitrofenol (PNP) y 3-metil-4-nitrofenol (3-Me-PNP) en orina humana a niveles de sub-ppb mediante LC-LC-(ESI)-MS-MS (folio 268 y 270, paginas 229 y 231). Adicionalmente un método de LC-MS/MS es desarrollado para determinación simultanea de otros metabolitos como dimetilfosfato (DMP), dimetiltiofosfato (DMTP), 4-nitrofenolsulfato (PNP-sulfato) y 4-nitrofenolglucoronido (PNP-glucoronido) con el fin de tener una visión mas amplia de la exposición humana a fenitroflon, paration y metil paration (folio 268, pagina 229). El procedimiento consiste en recolectar las muestras de orina de personas no expuestas y agricultores expuestos a metil paration, se prepara al muestra, se realiza una dilución de tres veces y se inyectan directamente 50 µL al sistema cromatografia liquida (HPLC)-espectrometría de masas en tandem (paginas 231-232, párrafos 2.1 -2.5, folios 270-271).*

Por otro lado, el documento D2 enseña un método para la determinación sensible y selectiva de residuos de fosetil-aluminio (AI) en muestras vegetales mediante la cromatografía- electrospray- espectrometría de masas en tándem (folio 279, página 832). El procedimiento de manera general consiste en preparar las muestras de lechuga y finalmente diluir cinco veces con agua grado LC, agregar solución de acetato de TBA (folio 281., página 834). Luego 201JL de muestra se inyectan directamente al sistema cromatografía líquida (Waters Alliance 2690)-espectrometría de masas en tándem (páginas 832 - 834, folios 279 - 281). En la fase móvil del sistema LC se emplea un gradiente agua - acetonitrilo (folio 280, página 833).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado de forma independiente en cualquiera de los documentos D1 y D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 - 7 no mencionan alguna característica que haga nuevo al método de la reivindicación independiente 1 por lo cual se considera que no son nuevas. ...”

### 1.3 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que una persona del nivel técnico medio, versada en la materia, ensayaría las soluciones que se proponen en los documentos D1 y D2 y llegaría de manera obvia a la solución que se propone en la presente solicitud. Particularmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 8 - 10 carecen de nivel inventivo debido a las enseñanzas contenidas en dichos documentos D1 y D2.

El Examinador establece:

*"El documento D1 enseña un método de LC-MS/MS es desarrollado para de terminación simultanea de otros metabolitos como dimetilfosfato (DMP), dimetiltiofosfato (DMTP), 4-nitrofenolsulfato (PNP-sulfato) y 4-nitrofenolglucoronido (PNP-glucoronido) con el fin de tener una visión más amplia de la exposición humana a fenitroton, paration y metil paration (folio 268, página 229). El procedimiento consiste en recolectar las muestras de orina de personas no expuestas y agricultores expuestos a metil paration, se prepara al muestra, se realiza una dilución de tres veces y se inyectan directamente 50 µL al sistema cromatografía líquida (HPLC)-espectrometría de masas en tándem, donde la fase móvil empleada es acetonitrilo-0,01% de ácido fórmico en agua (25:75 v/v) M1 y acetonitrilo -*

agua (65:35 vlv) (paginas 231 - 232, parrafos 2.1 - 2.5 folios 270-271). • ' -

El documento D2 enseña un método para la determinación sensible y selectiva de residuos de fometil-aluminio (AI) en muestras vegetales mediante la cromatografía - electrospray-espectrometría de masas en tándem (folio 279, pagina 832). El procedimiento de manera general consiste en preparar las muestras de lechuga y finalmente diluir cinco veces con agua grado LC, agregar solución de acetato de T.BA (folio 281, pagina 834). Luego 20 µL de muestra se inyectan directamente al sistema cromatografía liquida (Waters Alliance 2690)-espectrometría de masas en tándem (páginas 832 - 834, folios 279 - 281). En la fase móvil del sistema LC se emplea un gradiente agua- acetonitrilo, en donde el porcentaje de acetonitrilo fue cambiando 0 min, 5%; 4,6min, 15%; 4,7min, 60%; 7min 60%; 7,1 min, 5% y 11min, 5% (folio 280, pagina 833). ' -

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8, y el método de D1 consiste en que se emplea metanol en la fase móvil y las proporciones entre los disolventes, mientras que en D1 se emplea acetonitrilo y otras proporciones.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 8, y el método de D2 consiste en que se emplea metanol y Acido fórmico en la fase móvil y las proporciones entre los disolventes, mientras que en D1 se emplea acetonitrilo y otras proporciones.

No existe evidencia que las diferencias de fase móvil y las proporciones entre el método de D1 .o el de D2 y la fase móvil del método de la reivindicación 8 introduzcan un efecto técnico inesperado, que represente para la persona de nivel medio versada en la materia una mejor eficiencia en la determinación de acido fosforoso y Fometil-AI, en cuanto a rendimiento, manipulación y especificidad.

Además es conocido en el estado de la técnica que la elección de solventes dependerá de diferentes factores y de sus propiedades, tales como poder solubilizante de las muestras, baja reactividad, compatibilidad con el detector, adecuado punto de ebullición, baja viscosidad, seguridad y alto grado de pureza. Además tanto el metanol como el acetonitrilo son solventes habituales en HPLC; además la escogencia de la fase móvil dependerá del tipo y magnitud de interacción por lo tanto dependiendo la muestra y otros factores se puede emplear el triangulo de selectividad de solventes propuesto por Snyder; por lo tanto un cambio en la selectividad es fácilmente modificable siguiendo una serie de pasos donde los cromatogramas resultantes indicaran si el cambio de selectividad fue satisfactorio como para reemplazar el solvente inicial o inclusive considerar una mezcla ternaria (Quatrocchi, p 66, 68, 74 y 284- 288, folios 311 - 313 323 -327).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es plantear una alternativa a la fase

*móvil del método conocido según D1 o D2 para mejorar la eficiencia en la determinación de ácido fosforoso y Fosetil-Al en cuanto a rendimiento, manipulación y especificidad.*

*En consecuencia, el experto en la materia, teniendo en cuenta las enseñanzas en cuanto a selección de fase móvil y características de los solventes fácilmente realizara ensayos para cambiar el acetonitrilo del método de D1 o D2 por metanol para llegar así al objeto de la reivindicación 8 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.*

*Puesto que las reivindicaciones dependientes 9- 10 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas."*

## **2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud**

### **2.1 Reivindicaciones**

La materia objeto de la reivindicación 2 se ha incluido en la reivindicación 1 haciendo más limitada la invención. Además, se han suprimido las siguientes definiciones para la muestra: productos o tejidos animales, fluidos humanos del cuerpo tales como la orina y la sangre, el aire.

Se ha eliminado la definición de muestra para leche, huevos, hígado, riñón, grasas, músculo, fluidos del cuerpo humano tales como orina y sangre.

Finalmente las reivindicaciones 1 a 13 se han eliminado.

El solicitante desea manifestar que la descripción también incluye el análisis de muestra de tejidos de plantas (ver el ejemplo 1, ejemplo 2, ejemplo 3, tablas 6 - 13 y apéndice 3).

Además, se ha mantenido la definición de productos agrocomestibles con base en la divulgación de la descripción, página 12, renglones 24 a 28 ("Este método para analizar una muestra de un producto agrocomestible elaborado de acuerdo con la invención es similar al método para analizar una muestra de un producto vegetal de acuerdo con la invención, en el cual la muestra del producto vegetal se reemplaza con una muestra del producto agrocomestible elaborado").

De acuerdo con lo anterior la reivindicación 1 solo se refiere a materia objeto soportada por

los ejemplos (productos vegetales, productos agrocomestibles, suelo, agua).

Por otro lado, la característica: "presentes en cantidades menores o iguales a 0,00005 mg/kg" es una característica precisa y clara. Se refiere a la muy precisa cantidad de 0,00005 mg/kg de ácido fosforoso y fosetyl-Al o una cantidad más pequeña que ésta, que se puede detectar mediante el método de la reivindicación 1. Por lo tanto corresponde a un rango definido donde se establecen límites específicos. De otro lado, desde el punto de vista de patentes esta expresión corresponde a un "disclaimer" que limita la invención. Le solicito, entonces, aceptar la mencionada expresión por cuanto no es cierto que no sea clara. Se debe tener en cuenta que corresponde a la detección de valores realmente pequeños que no se conocían en el estado de la técnica y que, por demás, no existe otra manera de reivindicarlos.

## 2.2 Novedad

La novedad de una solicitud está legalmente definida en el Artículo 16 de la Decisión 486 así: *"una invención se considerará nueva, cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso de la prioridad reconocida..."*

En virtud de la anterior definición, consideramos que los documentos D1 o D2 no constituyen documentos del arte previo que afecten la novedad de la presente solicitud.

Por favor note que la diferencia entre la presente invención y el estado de la técnica es el análisis simultáneo directo del ácido fosforoso y del fosetyl-Al. Éste no se describe ni en D1 ni en D2.

En consecuencia la comparación hecha por su Despacho en relación con las principales características de la invención, D1 y D2 no resulta de ninguna manera relevante por cuanto estas invenciones no se dirigen a un análisis simultáneo directo de los compuestos anteriormente mencionados.

Por lo tanto la reivindicación 1 es novedosa a la luz de las divulgaciones de D1 y D2.

Teniendo en cuenta que el fundamento de la presente invención se basa en "el análisis simultáneo directo del ácido fosforoso y el fosetyl-Al" lo cual es claramente novedoso con relación a la reivindicación 1 y por lo tanto con relación a las reivindicaciones dependientes.

### 2.3 Nivel inventivo

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando *"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"*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del arte previo citado no afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones 8 a 10 de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos D1 y D2.

El documento D2 se puede considerar como la técnica anterior mas cercana en razón a que D2 describe un método para la determinación rápida de residuos de fosetyl-Al en lechuga mediante espectrometría de masa en tándem con cromatografía líquida / "electrospray". El fosetyl-Al es analizado solo y no en combinación con otro compuesto. En razón a que el fosetyl-Al es un compuesto altamente polar es difícil lograr una retención suficiente en una columna de HPLC C18 con el fin de obtener buenos resultados analíticos sin interferir con componentes como las sales y otros componentes de polimatriz (D2, página 835, "Optimización LC", primeras líneas). De esta manera, el método en D2 utiliza un reactivo de par iónico durante la cromatografía.

La presente invención, sin embargo, permite analizar fosetyl, Al y ácido fosforoso sin ningún reactivo adicional en una corrida de cromatografía aún con los límites inferiores de cuantificación (0,00005 mg/kg de ácido fosforoso y fosetyl-Al o una cantidad mas pequeña) sabiendo que el ácido fosforoso es aún mas polar y se eluiría bajo la mayoría de condiciones de HPLC en el volumen muerto.

El problema subyacente era, por lo tanto, encontrar un nuevo método analítico que solucionara los problemas mencionados en la técnica anterior. Este problema se resuelve de

hecho con el método mencionado de acuerdo con la presente invención.

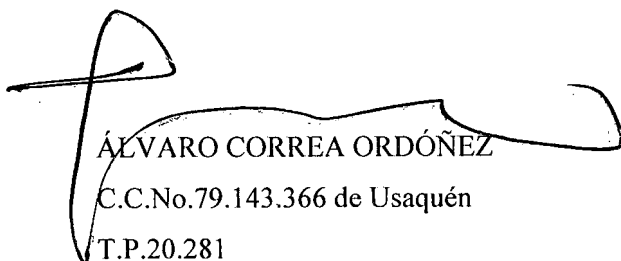
D2 no enseña el método actualmente reivindicado, en razón a que D2 se enfoca en la determinación solo de fosetyl-Al. Aún tomando como referencia D1 las características del análisis simultáneo directo de fosetil-Al y ácido fosforoso no puede ser obtenido por la persona medianamente versada.

Le solicito tener muy presente que el objeto de la presente invención es el análisis simultaneo directo tanto de ácido fosforoso como de fosetyl-Al.

Por lo tanto la presente invención claramente posee nivel inventivo.

En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ  
C.C.No.79.143.366 de Usaquén  
T.P.20.281

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado

## **REIVINDICACIONES**

1. Método para análisis simultáneo directo de ácido fosforoso y Fosetil-Al presentes en cantidades menores o iguales a 0,00005 mg/kg de una muestra, que comprende las etapas siguientes:

- Preparación de la muestra;
- dilución opcional de la muestra preparada;
- análisis directo de la muestra opcionalmente diluida mediante cromatografía líquida de gran resolución (HPLC)/espectrometría de masas en tándem (MS/MS);

para el cual la muestra se elige entre tejidos vegetales, agua, suelos, productos agrocomestibles.

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, para el cual la muestra se elige entre una matriz de plantas con un gran contenido en agua, una matriz de plantas con un pH ácido, una matriz de plantas secas, una matriz de plantas grasas; agua mineral, aguas subterráneas, agua corriente o aguas superficiales; productos agrocomestibles elaborados.

3. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, para el cual la preparación se elige entre una extracción de tejidos vegetales; suelos; y productos agrocomestibles elaborados; concentración opcional de agua y atrapamiento de aire.

4. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una etapa que consiste de la dilución de la muestra preparada.

5. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el cual la dilución se lleva a cabo en un solvente acuoso, que puede estar acidificado, o en un solvente orgánico, que puede estar acidificado, o en una mezcla de tales solventes.

6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, para el cual el solvente acuoso comprende un ácido que se elige entre ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético, o el solvente orgánico se elige entre acetonitrilo o metanol.

7. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la cromatografía líquida de gran resolución se lleva a cabo utilizando una fase móvil que consiste de metanol (35% a 55%, v/v) y agua (45% a 65%, v/v) que contiene hasta 2 % de ácido fórmico cuya fase móvil se emplea en un modo isocrático.

8. Método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la muestra se selecciona de tejidos de plantas y donde la fase móvil se compone de 35% (v/v) de metanol y 65 % (v/v) de agua que contiene 0,5 % de ácido fórmico.

9. Método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la muestra se selecciona de agua o suelos y donde la fase móvil esta compuesta de 55 % (v/v) de metanol que contiene 2 % de ácido fórmico y 45 % (v/v) de agua que contiene 2 % de ácido fórmico.

RAC/BOGDMS-#1247420-V1-P2007\_000201-NUEVO\_CAPÍTULO\_REIVINDICATORIO.DOCX