



No. 07-101002- -00009-0000

Fecha: 2012-06-12 16:44:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

As. 105.067

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 101002-** solicitud de patente de invención a favor de **SHIRE CANADA INC.** Título **PROCESOS Y MÉTODOS PARA LA PREPARACIÓN DE CIS-2-HIDROXIMETIL-4-(CITOSIN-1-IL)-1,3-OXATIOLANO ÓPTICAMENTE ACTIVAS O SALES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES DEL MISMO.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al oficio número 04106 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 14 de marzo de 2012.

Con el ánimo de subsanar las objeciones planteadas por el señor Examinador, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio de 1-13 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada y encuentra entero sustento en la descripción.

1. Claridad

De acuerdo con las sugerencias del señor Examinador hemos modificado el pliego reivindicatorio de manera tal que se ha dejado una sola reivindicación independiente, estableciendo claramente el objeto que se busca proteger. Así mismo, se ha especificado que el término "solvente" se refiere a una mezcla de agua (acuosa) con un ácido orgánico. Ya que se conocen varios ácidos orgánicos en la técnica que pueden ser empleados en la invención es imposible incluirlos todos dentro de la reivindicación 1. Sin embargo, remitimos al señor Examinador a las reivindicaciones dependientes en donde se proporcionan las realizaciones preferidas, con ácidos específicos y cantidades particulares. De igual, manera el término "ácido aquiral" ha sido definido como ácido clorhídrico.

Ahora bien, la expresión “enfriar” no puede ser más especificada de lo que se encuentra en la reivindicación 1, porque la formación de cristales depende de varios factores que pueden variar al momento de reproducir la invención. No obstante lo anterior, cualquier técnico versado en la materia es capaz de dejar enfriar la solución hasta que se formen los cristales. Similarmente, la recuperación de los cristales se puede llevar a cabo a través de distintos procedimientos reconocidos en la técnica, sin que esto afecte la esencia de la invención. Algunos procedimientos particulares se muestran en las reivindicaciones dependientes. Finalmente, el término “tratar” es empleado para caracterizar alguna operación unitaria que permita eliminar el ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico, y nuevamente existen varios procedimientos aceptables en el estado de la técnica que pueden ser empleados. El solicitante prefiere no incluir todos los métodos que podrían emplearse para aportar concisión al capítulo reivindicatorio. Por estos motivos, solicitamos respetuosamente al señor Examinador aceptar la nueva reivindicación 1.

Las antiguas reivindicaciones 3-9 han sido eliminadas, superando la objeción relacionada.

El término “temperatura ambiente” empleado en algunas reivindicaciones dependientes ha sido definido por medio de un rango concreto: “que varía entre 19 a 25°C”. Consideramos que este rango delimita la temperatura adecuadamente, especialmente considerando los factores ambientales que puedan estar presentes al momento de reproducir la invención.

Todas las alusiones al porcentaje de rendimiento han sido eliminadas del pliego reivindicatorio, siguiendo la sugerencia del señor Examinador. Solicitamos entonces retirar dicha objeción.

2. Nivel Inventivo

Ahora en cuanto a las objeciones al nivel inventivo de la presente solicitud en vista de los documentos US6228860 (D1) y *Seminars in Organic Synthesis* (D2), es preciso mencionar que no existe indicación alguna en este documento que permita a un técnico medio en la materia desarrollar la presente invención.

En efecto, la presente solicitud reivindica un método para la resolución de (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano a través de 4 etapas claramente definidas y empleando reactivos específicos. La tabla 3 de la descripción demuestra que el método reivindicado permite obtener los productos deseados de manera efectiva.

Ahora bien, D1 es considerado el documento del estado de la técnica más cercano a la presente invención, en cuanto divulga un proceso de obtención de 1, 3 oxatolanos y una resolución de la mezcla enantiomérica.

Existen varias diferencias entre la invención y D1. Por una parte D1 nunca enseña el uso del ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico ni del ácido aquiral (ácido clorhídrico) en el proceso de preparación del oxatiolano para la formación de las dos sales diastereoisoméricas mencionadas en la reivindicación 1. Estas características esenciales son condiciones de partida y por tanto los dos procedimientos son completamente diferentes.

De hecho, tras observar la tabla comparativa presentada por el señor Examinador resulta claro que ni siquiera se comparan las características técnicas de la invención frente a D1 y D2. Únicamente menciona que tanto el método de D1 como el de la presente invención permiten obtener compuestos similares. Esto es completamente inaceptable, ya que el método reivindicado el cual está caracterizado por una secuencia lógica de etapas y condiciones debe compararse frente a las características técnicas de D1 o D2, lo que no ha sucedido en el presente caso.

No obstante lo anterior, se esperaría que el señor Examinador proporcionara un documento que enseñara específicamente el uso del ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico y del ácido aquiral para suplir las deficiencias de D1 y así llegar a la materia reivindicada en la presente solicitud sin emplear actividad inventiva. Sugiere entonces el señor Examinador emplear el documento D2.

Notamos que este documento no aporta ninguna enseñanza específica que permita llegar a la presente solicitud. Únicamente enseña un método en general que puede usarse a nivel industrial, pero no menciona el uso específico del ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico ni del ácido aquiral (las diferencias con D1 que se intentan suplir), por lo que no es posible obtener de manera obvia a la presente invención a partir de las enseñanzas combinadas de D1 y D2.

En conclusión, los procesos de la presente invención y de D1 son completamente diferentes, sin importar que se obtenga un producto similar. Además, D2 divulga un método general que de ninguna manera sugiere o motiva para emplearse junto con el proceso de D1.

Dice posteriormente el señor Examinador:

“Se aclara que tal y como lo afirma el solicitante, la presencia del ácido aquiral no se enseña ni se sugiere a partir de lo divulgado por D1. Sin embargo, la presente solicitud no muestra evidencia de que la presencia adicional del ácido aquiral en el proceso de resolución de la mezcla del compuesto (+/-) Cis-2hidroximetil-4-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano presente un efecto sorprendente que modifique lo obtenido en el estado de la técnica...”

Manifetamos nuestro fuerte descuerdo con la anterior argumentación. Por un lado, es fundamental anotar que **el efecto sorprendente no es un requerimiento de una invención para tener nivel inventivo**. En efecto, remitimos al señor Examinador al Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, particularmente al numeral 2.13.5 "Examen de nivel inventivo". Se puede observar que el método problema solución *nunca* exige que se demuestre un efecto sorprendente, únicamente requiere buscar un efecto (nótese que pide cualquier efecto, no un efecto mejorado) atribuible a las diferencias con el estado de la técnica. Para ratificar lo anterior nos permitimos citar un extracto del Instructivo:

"La expresión "problema técnico objetivo" deberá interpretarse en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de remplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares".

El párrafo anterior es particularmente aplicable al presente caso, en cuanto según lo expuesto por el señor Examinador, la presente solicitud no tiene nivel inventivo porque *"no muestra evidencia de que la presencia adicional del acido aquiral en el proceso (...) presente un efecto sorprendente que modifique lo obtenido en el estado de la técnica..."*. En este sentido, los argumentos del señor Examinador están en completa contradicción con las normativas de evaluación establecidas por su Oficina.

Para complementar el análisis anterior nos permitimos señalar que el Instructivo únicamente menciona el efecto técnico sorprendente en el numeral 2.13.5.3.1: "Indicios de la existencia de nivel inventivo". Es evidente entonces que **el efecto técnico sorprendente es un indicio de nivel inventivo, no un requerimiento del mismo**.

Todo el análisis anterior se fundamenta en la Decisión 486 en la cual nunca se menciona nada relacionado con "efectos sorprendentes". En este orden de ideas, si el estado de la técnica por sí mismo (combinación de hasta dos documentos) no enseña todas y cada una de las características esenciales de una invención, dicha invención cumple satisfactoriamente con el requisito de nivel inventivo independientemente de la presencia o ausencia de un efecto técnico inesperado, lo cual es claramente el caso para la presente solicitud.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

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

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un método para la resolución de (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano, en donde dicho método comprende las etapas de:
 - a) disolver y calentar una mezcla racémica de (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano en un solvente en presencia de ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico y un ácido aquiral, con el fin de formar una solución que comprende las dos sales diastereoisoméricas siguientes:
 - sal de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanforsulfonato
 - sal de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanforsulfonato

en donde el solvente es una mezcla acuosa/orgánica; y el ácido aquiral es ácido clorhídrico;
 - b) permitir que la solución se enfríe con el fin de promover la cristalización de las sales diastereoméricas;
 - c) recuperar los cristales formados en la etapa b), dichos cristales comprendiendo una mezcla ópticamente activa de las dos sales diastereoméricas;
 - d) tratar dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diastereoméricas para eliminar el ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico con el fin de obtener una mezcla ópticamente activa de cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.
2. El método de acuerdo a la reivindicación 1, en donde dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diastereoméricas comprende un exceso de (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanfor-sulfonato sobre la sal de (+)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanfor-sulfonato.
3. El método de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, en donde el solvente organico es metanol, etanol o isopropanol.
4. El método de acuerdo a la reivindicación 3, en donde el solvente es una mezcla de 95% de agua y 5% de etanol (v/v).
5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el solvente es una mezcla de 17% de agua en metanol (v/v).

6. El método de acuerdo a la reivindicación 3, en donde el solvente es una mezcla de 50% de agua y 50% de isopropanol (v/v).
7. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde en la etapa a), la mezcla se calienta a una temperatura entre temperatura ambiente, que varía entre 19 a 25°C, y 70°C.
8. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde en la etapa b), la mezcla se enfría a una temperatura entre temperatura ambiente, que varía entre 19 a 25°C, y -10°C.
9. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la etapa d) se lleva a cabo mediante la circulación de dicha mezcla ópticamente activa de dichas dos sales diastereoméricas producidas en el paso c) a través de una columna de intercambio iónico.
10. El método de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde en la etapa a) el (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano se hace reaccionar con una cantidad media molar de dicho ácido aquiral, dicha cantidad molar tomada con respecto al (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.
11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende la etapa de remover un exceso de ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico antes de recuperar la sal diastereomérica del ácido (-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano • (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico.
12. El método según la reivindicación 1, en donde dicha mezcla ópticamente activa de cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano tiene un exceso enantiomérico de 78,7% cuando:

el solvente es una mezcla de 17% de agua en metanol (v/v), y en la etapa a) el (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano se hace reaccionar con una cantidad media molar de ácido clorhídrico y con una cantidad media molar de ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico, dichas cantidades molares tomadas con respecto al (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.
13. El método según la reivindicación 1, en donde dicha mezcla ópticamente activa de cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano tiene un exceso enantiomérico superior al 90% cuando:

el disolvente es una mezcla de 50% de agua y 50% de isopropanol, y en la etapa a) el (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano se hace reaccionar con una cantidad media molar de ácido clorhídrico y con una cantidad media molar de ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico, dichas cantidades molares tomadas con respecto al (+/-)-cis-2-hidroximetil-4-(citosin-1'-il)-1,3-oxatolano.