

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 41
BOGOTÁ 8, C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-109905-00004-0000

Fecha: 2009-08-03 13:10:28 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE/II Evt: 379 FASENACIONAL/II
Act: 538 PETICION Folios: 2

3611
3650
1814
1660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 07.109.905
Asunto : Solicitud de Patente para **ASOCIACIÓN ENTRE LA FERROQUINA Y UN DERIVADO DE ARTEMISININA PARA EL TRATAMIENTO DEL PALUDISMO**
Solicitante : **SANOFI-AVENTIS**
Clase : A61K 031/357, A61K 31/4706, A61P 033/006
Publicada en : La Gaceta No. 599 Del 31 de diciembre de 2008
Fecha de Solicitud : 18 de octubre de 2007

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$452.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 55819 de 26 de diciembre de 2008.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

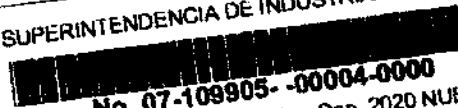
Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-14775-841-054-1
ASGJGGND-151040WPC14775
No. M-2009-151040VAG

98 118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-109905-00004-0000

Fecha: 2009-06-03 13:10:26
Tra 11 PATENTE IYII
Act. 538 PETICION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NTI : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 38,479
FECHA : MAYO 26 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105577986	26/05/2009	35,575,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	112 PTC CAP-I EXAMEN DE PATENTIBILIDA	452,000.00
	TOTAL :	452,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CINCUENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

7 612-14775-841-054-1

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023304 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 45/00** (74) Agents: CURTIS, Philip, Anthony et al.; A.A. Thornton & Co., 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).
- (21) International Application Number: **PCT/GB2004/003748** (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) International Filing Date:
3 September 2004 (03.09.2004)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
902/MUM/2003 4 September 2003 (04.09.2003) IN (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (for all designated States except US): **CIPLA LIMITED** [IN/IN]; 289 Bellasis Road, Mumbai Central, Mumbai 400 008 (IN).
- (71) Applicant (for MW only): **WAIN, Christopher, Paul** [GB/GB]; 235 High Holborn, London WC1V 7LE (GB).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **MALHOTRA, Geena** [IN/IN]; 4 Anderson House, Opposite Mazgaon Post Office, Mazgaon, Mumbai 400 010, Maharashtra (IN). **LULLA, Amar** [IN/IN]; 131 Maker Towers "L", 13th Floor, Cuffe Parade, Colaba, Mumbai 400 005, Maharashtra (IN).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/023304 A2

(54) Title: **ANTIMALARIAL COMPOSITIONS AND PROCESS THEREOF**

(57) Abstract: A pharmaceutical composition for treating malaria includes at least one artemisinin or a salt or derivative thereof, and at least one quinoline or a salt or derivative thereof, as a combined preparation, for simultaneous or separate use in the treatment of malaria.

ANTIMALARIAL COMPOSITIONS AND PROCESS THEREOF**Technical Field**

5

The present invention relates to pharmaceutical combinations comprising antimalarial compositions such as artemisinin, quinoline and their derivatives. In particular, the present invention is concerned with pharmaceutical formulations comprising combinations of artemisinin, quinoline and their
10 derivatives, useful particularly in the prophylaxis and treatment of protozoal infections; particularly, malaria.

Background and Prior art

15 Human malaria is caused by four species of obligate intracellular protozoa of the genus *Plasmodium*.

Malaria, caused by four species of *Plasmodium*, of which *Plasmodium falciparum* is the most dangerous, remains the world's most devastating human parasitic infection.

20

Each *Plasmodium* species causes a characteristic illness and shows distinguishing morphological features in blood smears: (1) *P. falciparum* causes malignant tertian malaria, the most dangerous form of human malaria. By invading erythrocytes of any age, this species can produce a devastating parasitemia, sequestration of infected erythrocytes, in the peripheral microvasculature,
25 hypoglycemia, hemolysis, and shock with multiorgan failure. Delay in the treatment until after demonstration of parasitemia may lead to a fatal outcome even after the peripheral blood is free of parasites. If treated early, the infection usually responds within 48 hours to appropriate therapy. (2) *P. vivax* causes benign tertian malaria. (3) *P. ovale* causes a rare malarial infection with a periodicity and relapses similar to those of *P. vivax*, but is milder.

30

Antimalarials can be categorized by the stage of the parasite that they affect and the clinical indication for their use. Some drugs have more than one type of antimalarial activity. Nearly all antimalarial drugs were developed because of their action against asexual erythrocytic forms of

malarial parasites that cause clinical illness. Efficacious, rapidly acting drugs in this category include chloroquine, quinine, quinidine, mefloquine, atovaquone, and the artemisinin compounds. Yet, due to the continuing spread of increasingly drug-resistant and multidrug-resistant strains of *P. falciparum*, no single agent successfully controls infections with these parasites. Instead, use of two or more antimalarial agents with complementary properties is recommended.

Artemisinin is a sesquiterpene lactone endoperoxide derived from the weed *qing hao* (*Artemisia annua*), also called sweet wormwood or annual wormwood. Chinese scientists had extracted and crystallized the major antimalarial ingredient, *qinghaosu*, now known as artemisinin. They synthesized three derivatives with greater antimalarial potency than artemisinin itself namely, *dihydroartemisinin*, *artemether* and *artesunate*, the water-soluble hemisuccinate salt of *dihydroartemisinin*.

Artemisinin compounds are the most rapidly acting, effective and safe drugs for the treatment of severe malaria, including infections due to chloroquine and multidrug-resistant strains of *P. falciparum*. Although artemisinin and its derivatives can be used as single agents, infections can often relapse.

Hence, the present invention relates to a combination of antimalarial agents and more specifically permits desirable antimalarial therapy while preventing or delaying the development of resistance.

The use of combinations of different antimalarials is known in malarial chemotherapy. In the prior art, various combination antimalarials are reported for delaying the development of resistance.

US patent no. 5,219,865 describes combination therapy of artesunate with quinine and its derivatives. The patent relates to combinations of the malaria therapeutics artemisinin, dihydroartemisinin, arteether, artemether, artesunate or other artemisinin derivatives with one or more of the antimalarial chloroquine, 10-o-methylfloxacin, quinine, mefloquine, amodiaquine, pyrimethamine, sulfadoxine and primaquine but there is not sufficient disclosure of a pharmaceutical product/composition of the said composition by way of any example or process.



Synthesis and antimalarial activity in vitro of new heterobimetallic complexes: Rh and Au derivatives of chloroquine and a series of ferrocenyl-4-amino-7-chloroquinolines

Margaret A.L. Blackie^a, Paul Beagley^a, Kelly Chibale^a, Cailean Clarkson^b,
John R. Moss^{a,*}, Peter J. Smith^b

^a Department of Chemistry, University of Cape Town, Rondebosch 7701, South Africa

^b Division of Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town Medical School, Observatory 7925, South Africa

Received 4 March 2003; accepted 30 July 2003

Abstract

The reaction of chloroquine and several ferrocenyl derivatives of chloroquine with $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NO}_3$, $\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{tht})$ and $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ have been investigated. The resulting products have been characterised by a range of techniques including NMR, mass spectrometry, elemental analysis, IR and cyclic voltammetry. The data suggests that the products are heterobimetallic complexes where the quinoline nitrogen coordinates to the Au or Rh. In vitro studies against *Plasmodium falciparum* are reported.
© 2003 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Antimalarial activity; Heterobimetallic complexes; Chloroquine

1. Introduction

Malaria continues to be a major health problem, especially in the Third World. Malaria is a vector-borne parasitic disease, transmitted to humans by the female *Anopheles* mosquito. Forty years ago, less than 10% of the world's population was at risk of contracting the disease, today over 40% of the world's population is at risk [1] since various species of *Plasmodium*, the causative agent of malaria, have developed resistance to drugs like chloroquine (1).

The advent of cisplatin [2] sparked a worldwide interest in metal-containing drugs, and as a result, numerous inorganic/organometallic compounds have been screened for anti-tumour activity. In many cases, the platinum or organometallic moiety has been coordinated to or incorporated into vectors like hormones, drugs and metabolites [3]. Accumulation of these complexes in the vicinity of the tumour results in higher

selectivity for the cancer cells. Metal complexes have now been investigated to treat numerous diseases including malaria. This approach has been successfully explored with 4-aminoquinolines, an important class of antimalarial agents exemplified by chloroquine. A number of transition metals e.g. Rh, Ru [4] and Au [5] have been coordinated to chloroquine and other aminoquinolines [6]. It has also been shown that ferrocene [7] and a ruthenocene [8] unit can also be incorporated into the aminoalkyl side chain of chloroquine. The coordination of a metal and the incorporation of an organometallic moiety has a positive effect resulting in higher activity against both the chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of the parasite.

Metallic chloroquine analogues and derivatives show considerable promise but the role of the metals is not completely understood. The mechanism by which the organometallic and coordination complexes operate is likely to be different and we thought it would be interesting to see if the two approaches were complementary. We wished to investigate the synthesis of complexes of the type $[\text{Au}(\text{L})(\text{PPh}_3)]\text{NO}_3$, $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{L})]$ and $[\text{Rh}(\text{Cl})(\text{COD})(\text{L})]$ where L is either chloroquine (1), ferroquine (2), *N*-(7-chloro-quinolin-4-yl)-*N'*-[2-

* Corresponding author. Tel.: +27-21-650-2535; fax: +27-21-689-7499.

E-mail address: jrm@science.uct.ac.za (J.R. Moss).

(*N,N'*-dimethylaminomethyl)ferrocenylmethyl]-ethane-1,2-diamine (3), or 3-benzyl-1-[2-(7-chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1-[2-(*N,N'*-dimethylaminomethyl)-ferrocenylmethyl]urea (4) (Fig. 1). The presence of the two metal centres in the molecule could have an additive, synergistic or antagonistic effect as far as the antimalarial activity is concerned and we wished to explore this.

2. Experimental

2.1. General experimental

The syntheses were performed using standard Schlenk techniques. When applicable reactions were performed in a centrifuge tube fitted with a nitrogen inlet. MeCN and CH₂Cl₂ were distilled from CaH₂; Et₂O was distilled from Na/benzophenone/tetraglyme. Chloroquine, free base, was obtained from chloroquine diphosphate according to a literature procedure [4]. Ferroquine (3) [7a], [Au(PPh₃)NO₃] [9], [Au(C₆F₅)(tht)] [10], [Rh(Cl)(COD)]₂ [11] and 13 [4] were prepared according to literature procedures. The synthesis of the previously reported complexes 3 and 3-benzyl-1-[2-(7-chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1-[2-(*N,N'*-dimethylaminomethyl)-ferrocenylmethyl]urea 4 are described in the supplementary information.

Melting points were recorded on a Kofler hotstage microscope (Reichert Thermovar). Microanalyses were performed using a Carlo Erba EA1108 elemental analyser in the microanalytical laboratory at the University of Cape Town. Infrared spectra were recorded as KBr discs on a Perkin–Elmer Paragon 1000 FT-IR spectrometer. NMR spectra were recorded on either a Varian Unity-400 (¹H: 400 MHz; ¹³C: 100.6 MHz; ¹⁹F: 376 MHz) spectrometer or a Varian Mercury-300 (¹H: 300 MHz; ¹³C: 75.5 MHz; ³¹P: 121 MHz) spectrometer

at ambient temperature. ¹H-NMR spectra were referenced internally using the residual protons in the deuterated solvent (CDCl₃: δ 7.27; CD₃OD: δ 5.84) and are reported relative to Me₄Si (δ 0.00). ¹³C-NMR spectra were referenced internally to the solvent resonance (CDCl₃: δ 77.0; CD₃OD: δ 49.1) and are reported relative to Me₄Si (δ 0.0). ¹⁹F-NMR spectra were referenced externally to CFC₃. ³¹P-NMR spectra were referenced externally to H₃PO₄. All chemical shifts are quoted in δ (ppm) and coupling constants, *J*, are given in Hertz (Hz). Mass spectra were determined by Dr Boshoff of the mass spectrometry unit at the Cape Technikon. In all cases the isotopic distribution pattern was checked against the theoretical distribution. Cyclic voltammetry (CV) was carried out on a BAS-100B electrochemical analyser in a one-compartment-three-electrode system, comprising Ag/Ag⁺ (0.01 M) as the reference electrode, platinum wire as the auxiliary electrode and a platinum disc as the working electrode. The supporting electrolyte was a solution of 0.1 M tetrabutylammonium perchlorate in anhydrous MeCN. The potentials *E* were recorded without IR compensation. All potentials reported are relative to the half wave potential (*E*_{1/2}) of the ferrocene/ferrocenium couple run under the same conditions. The experiments were performed in 1.0 mM solutions under an atmosphere of Ar at room temperature (r.t.). The solutions were degassed by bubbling Ar through the solution for 5 min prior to the CV run. The platinum disc electrode was polished after every run. Conductivity measurements were performed on a Metrohm 660 conductometer in 1.0 mM nitrobenzene solutions at 20 °C. Two strains of *P. falciparum* were used in this study, a chloroquine-sensitive strain, D10, and a chloroquine-resistant strain, K1. The *P. falciparum* strains were cultured using a modified version of the Trager and Jensen method [12]. Parasite viability was assessed using the lactate dehydrogenase assay [13].

2.2. Preparation of [Au(L)(PPh₃)]NO₃ complexes [14]

Complex 5. Chloroquine (1) (62 mg, 0.19 mmol) and triphenylphosphinegold(I) nitrate (100 mg, 0.19 mmol) were dissolved in CH₂Cl₂ (5 cm³). Light was excluded and the mixture was allowed to stir for 3 h at 25 °C. The reaction vessel was cooled to –78 °C and ~90% of the solvent was removed in vacuo. The mixture was allowed to warm to r.t. and Et₂O (1 cm³) was added resulting in a slurry which was cooled to –4 °C and allowed to stand for 1 h. The mixture was then filtered, and the solid washed with Et₂O before drying the solid in vacuo to yield a cream crystalline product (134 mg, 82%); m.p.: 89–90 °C; Found: C, 51.72; H, 5.01; N, 6.50. Calc. for [C₃₅H₄₀N₃AuClP]₂[NO₃]: C, 51.47; H, 4.80; N, 6.67%; δ_H (300 MHz; CDCl₃) 8.44 (1H, d, ³*J*_{HH} = 9, ArC₅-H), 8.33

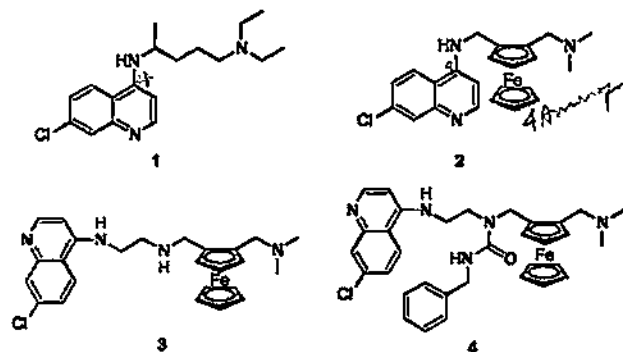


Fig. 1. Ligands for metal complexation (chloroquine (1); ferroquine (2); *N*-(7-chloro-quinolin-4-yl)-*N'*-[2-(*N,N'*-dimethylaminomethyl)ferrocenylmethyl]-ethane-1,2-diamine (3); 3-benzyl-1-[2-(7-chloro-quinolin-4-ylamino)-ethyl]-1-[2-(*N,N'*-dimethylaminomethyl)-ferrocenylmethyl]urea (4).

3.3. Biological testing

The data for the in vitro antimalarial activity of the new derivatives is presented in Table 1. Data for the ligands 1–4 and the previously prepared complex 13 are included for comparison purposes. The following trends are consistent with literature reports:

- The coordination of gold or rhodium increases the efficacy of chloroquine (1); this is most notable in the chloroquine-resistant K1 strain.
- The ferrocenyl ligands 2–4 are more effective than chloroquine in both the chloroquine-sensitive and the chloroquine-resistant strains of the parasite.

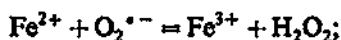
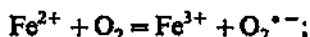
Several new trends have emerged from these tests:

- The ferrocenyl ligands are also more efficacious than the gold or rhodium complexes of chloroquine, particularly against the resistant strains of the parasite.
- The most active of the three types of coordination complexes studied are those of the type $[\text{Au}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{L})]$. However, the gold moiety is in most cases superfluous when coordinated to the ferrocenyl ligands. In the case of the triphenylphosphine salts 7 and 8, the presence of the gold moiety has a detrimental effect on the antiparasmodial activity of the ferrocenyl ligand.
- The rhodium complexes are significantly less active than the gold complexes and exhibit a moderate to strong antagonistic effect on the efficacy of the complexes 2–4. It must be noted that Sánchez-Delgado and co-workers [4] reported higher activity in vivo against *P. berghei* for the Rh complexes than

would be expected on the basis of the in vitro testing.

3.4. Cyclic voltammetry

The introduction of a ferrocene moiety into chloroquine may enhance the transport of a 4-aminoquinoline into the food vacuole or there maybe a toxicity associated with the metal fragment. One such mechanism is the generation free radicals by ferrocene (see Eq. (4)) [15].



Previous attempts to find a correlation between the antimalarial activity and the reduction potential of the ferrocene have been inconclusive [16]. We have continued to study the electrochemical properties of these complexes because recent work on ferroquine analogues has indicated that there maybe a secondary toxicity associated with the ferrocene. The ease with which the ferrocene is oxidised may have a bearing on a minor/secondary antiplasmodial activity that the primary chloroquine type action masks.

3.5. Cyclic voltammetry

Compounds 2 and 4 both show a fully reversible redox event whilst the behaviour of 3 is, at best, quasi-reversible, as it exhibits a greater reversibility with increasing scan rate (Table 2). The $E_{1/2}$ value of 7 is not quoted, because the $E_{pa} - E_{po}$ value indicates that this compound does not exhibit a full reversible one

Table 1
In vitro antiparasmodial activity of metal complexes

Compound	Compound number	D10 (CQ-sensitive)		K1 (CQ-resistant)	
		IC ₅₀ (ng ml ⁻¹)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (ng ml ⁻¹)	IC ₅₀ (nM)
1. H ₃ PO ₄	1	11.83	22.93	181.76	352.33
2	2	7.05	16.30	2.15	4.96
3	3	5.38	11.30	5.98	12.56
4	4	10.09	16.54	9.48	15.54
[Au(1)(PPh ₃)]NO ₃	5	17.74	21.09	51.76	61.53
[Au(2)(PPh ₃)]NO ₃	6	10.02	10.50	5.42	5.68
[Au(3)(PPh ₃)]NO ₃	7	33.19	33.27	33.81	33.89
[Au(4)(PPh ₃)]NO ₃	8	32.14	30.32	32.96	31.09
[Au(C ₆ F ₅)(1)]	9	12.36	18.07	41.78	61.09
[Au(C ₆ F ₅)(2)]	10	8.05	10.08	3.16	3.96
[Au(C ₆ F ₅)(3)]	11	11.53	13.70	12.33	14.65
[Au(C ₆ F ₅)(4)]	12	22.75	23.36	12.59	12.92
[Rh(Cl)(COD)(1)]	13	12.16	21.50	46.03	81.31
[Rh(Cl)(COD)(2)]	14	10.57	15.80	7.05	10.55
[Rh(Cl)(COD)(3)]	15	145.88	202.00	431.52	597.59
[Rh(Cl)(COD)(4)]	16	47.32	56.10	40.27	47.70

José Alejandro Velásquez

De: Iloana Rocha Rocha@inpi.gov.br
Enviado el: viernes, 29 de agosto de 2008 8:04
Para: Alejandro Velásquez Salgado
Asunto: Programa de Entrenamiento para Examinadores de Patentes

Importancia: Alta



0525.pdf (71 KB)

Estimado Alejandro,

En adjunto, encontrarás las instrucciones de la OMPI al PNUD para emisión de su pasaje aéreo y pago de viáticos. Probablemente una persona del PNUD le contactará para arreglar todo.

Por favor, manténgalos informados y envíenos su itinerario de vuelo así que posible.

En caso de dudas, no hesite en contactarnos.

Saludos cordiales,

Iloana Peyroton da Rocha Paes

Coordinación de Cooperación Internacional - COOPINT Dirección de Articulación e

Información Tecnológica - DART Instituto Nacional de la Propiedad Industrial - INPI
Brasil

Tel.: +55 21 2139-3587/3579/3983 - E-mail: irocha@inpi.gov.br

ST 56

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020

✓ Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 07 109 905
Trámite 011
Evento 378
Actuación 411
Oficio
Folios 12

08323

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☒

Cap. II

☐

No. Solicitud Internacional PCT/FR2006/000842

Fecha de Presentación Internacional 18/Abril/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 16 a 25 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 26 a 27 como se radicó inicialmente

Prioridad: 0503931 20 de Abril de 2005.

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque:

Esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486).

Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Asociación entre la ferroquina y un derivado de artemisinina para el tratamiento del paludismo"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de suministrar asociaciones útiles para tratar o prevenir el paludismo

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una asociación que comprende como principios activos la ferroquina y un derivado de artemisinina, así como las composiciones farmacéuticas para la administración oral, rectal o inyectable y un kit que consta de ferroquina y artemisinina en compartimentos distintos, para suministrarse en forma secuencial.

Expediente 07 109 905 1er Art 45

La reivindicación 1 consiste en una asociación que comprende como principios activos la ferroquina, en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato y un derivado de la artemisinina

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Asociación de principios activos	Asociación de Cloroquina con Artemisinina	No realiza asociaciones
Un principio activo es ferroquina, en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato	No reporta la ferroquina	Reporta actividad de ferroquina para tratar el paludismo
Principio activo es derivado de la artemisinina	Reporta actividad de Artemisinina para tratar el paludismo	No reporta la artemisinina

No todas las características técnicas esenciales de la asociación de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 el cual da a conocer una asociación de principios activos (Pag 1, párrafo 5), en donde se usa el principio activo artemisinina (Pag2 Línea 14). De manera que el uso del principio activo ferroquina no había sido descrito el documento D1 .

No todas las características técnicas esenciales de la asociación de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 el cual da a conocer la estructura de la ferroquina (pag 145 columna uno) denominada compuesto 2 , también divulga que el compuesto 2 tiene una mejor actividad de acuerdo al valor IC50 presentado (pag 150, tabla 1) obteniéndose mejor eficacia con respecto a la cloroquina (Pag 151, columna 2, párrafo 2 de la conclusión) De manera que el la asociación de principios activos, y el uso del principio activo artemisinina no había sido descrito el documento D2

La reivindicación 8 consiste en una composición farmacéutica que comprende una dosis terapéuticamente eficaz de ferroquina, en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato y un derivado de la artemisinina, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Composición farmacéutica	No reporta Composición farmacéutica	No reporta Composición farmacéutica
Un principio activo es ferroquina, en forma de base libre, de sal, de hidrato o de solvato	No reporta la ferroquina	Reporta actividad de ferroquina para tratar el paludismo
Principio activo es derivado de la artemisinina	Reporta actividad de Artemisinina para tratar el paludismo	No reporta la artemisinina
Un excipiente farmacéuticamente aceptable	No reporta excipientes	No reporta excipientes

No todas las características técnicas esenciales de la asociación de la reivindicación 8 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 el cual da a conocer el uso del principio activo artemisinina (Pag2 Línea 14). De manera que la composición farmacéutica, el uso del principio activo ferroquina y el uso de excipientes no habían sido descrito el documento D1 .

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 31/357

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 4 – 7 no es patentable de acuerdo con el Art citado por tratarse de un método de tratamiento.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa cuando declara ferroquina en forma de: **"sal" o "hidrato" o "Solvato"**. Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el(los) compuesto(s) a los cuales se refiere con dichos términos se sugiere aclarar cuáles son las sales o hidratos o solvatos.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: 20 de Abril de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005023304	Antimalarian composition and process thereof	5/Marzo/2005
D2	Margaret A.L.	Synthesis and antimalarial activity in vitro of new heterobimetallic complexes: Rh and Au derivatives of chloroquine and a series of ferrocenyl-4-amino-7-chloroquinolines	30/ Julio 2003

El documento D1 divulga una asociación de artemisinina y quinolina útil en el tratamiento o prevención del paludismo (Pag 1 línea 5-11), divulga que la artemisinina tiene un efecto más rápido debido a que la quinolona ocasiona resistencia contra *P falciparum*. (Pag 2 Línea 14).

El documento D2 divulga la estructura de la ferroquina (pag 145 columna uno) denominada compuesto 2, también divulga que el compuesto 2 tiene una mejor actividad de acuerdo al valor IC50 presentado (pag 150, tabla 1) obteniéndose mejor eficacia con respecto a la cloroquina (Pag 151, columna 2, párrafo 2 de la conclusión)

6. Análisis de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

59
60

No todas las características técnicas esenciales de la asociación de la reivindicación 8 habían sido divulgadas previamente en el documento D2 el cual da a conocer el uso del principio activo ferroquina De manera que la composición farmacéutica, el uso del principio activo artemisinina y el uso de excipientes no habían sido descrito el documento D1. por lo que se considera novedosa.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una asociación de artemisinina y quinolina útil en el tratamiento o prevención del paludismo (Pag 1 línea 5-11), divulga que los compuestos derivados de artemisinina actúan mas rápidamente en el tratamiento de la malaria severa, incluyendo infecciones por *P falciparum* ocasionadas por la resistencia de la cloroquina (considerado un compuesto quinolinico) (Pag2 Línea 14).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la asociación de principios activos de D1 consiste en que la asociación contiene ferroquina.

No existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado de la diferencia de la inclusión de la ferroquina cuando se asocia con la artemisinina, Los datos presentados en el capítulo descriptivo, no permiten ver un efecto sorprendente.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular cómo modificar la asociación conocida en D1 para obtener asociaciones alternativas con actividad para el tratamiento del paludismo.

Sin embargo, el actividad de ferroquina (Considerada como una quinolona), ya esta divulgada en el documento D2 que se refiere a la ferroquina (pág. 145 columna uno) denominada compuesto 2, que tiene una mejor actividad de acuerdo al valor IC50 presentado (pag 150, tabla 1) obteniéndose mejor eficacia con respecto a la cloroquina (Pág. 151, columna 2, párrafo 2 de la conclusión).

Teniendo en cuenta que en el documento D1 divulga una asociación de artemisinina y activos del grupo de quinolina (que incluye como principio activo la cloroquina,) útil en el tratamiento o prevención del paludismo (Pag 1 línea 5-11) y que el documento D2 enseña que la ferroquina (que es una quinolina) tiene una mejor actividad de acuerdo al valor IC50 presentado (pag 150, tabla 1) con respecto a la cloroquina (Pág. 151, columna 2, párrafo 2 de la conclusión). Es obvia la asociación entre Artemisinina y ferroquina, teniendo en cuenta que se encuentra documentado (D2) que este ultimo principio activo (Ferroquina) tienen mejor actividad para tratar el paludismo que la cloroquina, por lo que la asociación queda sugerida.

De manera que el Estado de la Técnica sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual se considera obvia.

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16),
Y no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

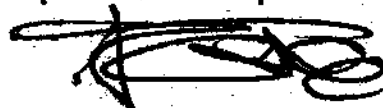
7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Margaret A.L.	1-13	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 Mayo 2011

CONCEPTO TÉCNICO No.1179	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202099
------------------------------------	---