

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
clientes@cavelier.com; caveller@cavelier.com

ASUNTO	Radicación	09 059 243
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	22 - 17 23 9
	Folios	8

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☒		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional	PCT/IN2008/000502		
Fecha de Presentación Internacional	26/Diciembre/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 23 a 39	08/Junio/2009
Reivindicaciones:	Folios 40 a 44	08/Junio/2009
	Folios 67 a 70	25/Agosto/2009
Dibujos:	Folios 46 a 47	08/Junio/2009
Oposiciones:	Folios 90 a 224	Synthesis 16/Diciembre/2010
	Folios 225 a 336	Lafranco 17/Diciembre/2010
Respuesta del solicitante:	Folios 348 a 367	16/Agosto/2011
Prioridad:	IN 2079/CHE/2006	10/Noviembre/2006

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: "Una forma pura de rapamicina y un proceso para su recuperación y purificación".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar rapamicina pura y un método para obtener la misma.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de rapamicina con un contenido de impureza total de menos de 1.2%, en donde dicha rapamicina tiene impureza de menos de 0.15% en los RRT 1.34, 0.92 y 0.69 min.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07D498/18.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras cuando emplean los términos "forma pura", "contenido total de impureza de...", "impureza de...", "pureza de...", entre otros, porque la pureza es un resultado a alcanzar; tampoco cuando emplea el término "en los RRT...", porque los tiempos de retención relativos también es un resultado a alcanzar; porque no definen al producto porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio, o reemplazar los términos por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 2 no es clara cuando emplea el término "preferiblemente" porque es impreciso, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere eliminar el término del pliego reivindicatorio o reemplazarlo un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras cuando emplean los términos "se obtiene por...", "se produce por...", porque definen un producto en términos de su forma de obtención, lo cual no es una característica técnica esencial que lo identifique. Se solicita eliminar las reivindicaciones del pliego reivindicatorio o definir el producto por sus características técnicas esenciales.

La reivindicación 5 no es clara, ni está soportada en la descripción porque se refiere a una forma cristalina de la rapamicina, pero esto no se caracteriza apropiadamente debido a que no presenta el patrón de difracción de rayos X en mono cristal, el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) con por lo menos los 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° , las espectroscopías Raman e IR, la espectroscopía RMN- C^{13} , o, los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC. Se solicita caracterizar la forma cristalina de acuerdo a lo que se encuentre debidamente soportado en la descripción.

Las reivindicaciones 29 y 30 o son claras cuando emplean el término "donde el producto purificado es...", porque no definen el procedimiento mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse, sino por el producto a obtener, lo que es un resultado a alcanzar, no definen al proceso porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere eliminar estas reivindicaciones del pliego reivindicatorio, o reemplazar los

términos por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

5. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Laboratorios Synthesis S.A.S.

Dice el oponente que esta solicitud no es objeto de patentabilidad porque carece de novedad. A la fecha de prioridad, 10 de noviembre de 2006, el documento D1 (WO2005019226, publicado el 03 de marzo de 2005), había divulgado "una forma pura de la rapamicina con un contenido de impurezas total de menos de 1.2%, considerando, que un producto no puede ser novedoso, simplemente por el hecho de ser producido en base a un nuevo proceso".

Argumentaciones de Lafranco S.A.

Afirma el oponente que esta solicitud carece de los requisitos de patentabilidad porque "utiliza estrategias tecnológicas convencionales para la separación y purificación de compuestos, además, absolutamente todas las características de dicho proceso de purificación ya se habían aplicado con anterioridad en procesos de purificación del mismo compuesto (rapamicina y sus isómeros) o compuestos estrechamente relacionados (un derivado de rapamicina y otros macrólidos), con resultado en la solución del problema técnico (la pureza de la rapamicina) inclusive superiores al resultado de la solicitud en cuestión." Lo anterior lo fundamenta en lo divulgado en los siguientes documentos:

US 3.993.749, publicada el 23 de noviembre de 1976 y EP 0652219, publicada el 20 de junio de 2001, que enseña la obtención de rapamicina a partir del cultivo de *Streptomyces hygroscopicus*."

WO2004/089958, publicado el 21 de octubre de 2004, "revela métodos de cristalización de macrólidos estrechamente relacionados a rapamicina, el cual se puede hacer a partir de un tratamiento del caldo de cultivo de fermentación".

WO2006/093745, publicado el 08 de septiembre de 2006, "revela los isómeros B y C de rapamicina, así como un proceso de cristalización que involucra lavados con base y ácido".

WO2005/019226, publicado el 03 de marzo de 2005, que enseña "todas las características de un proceso de purificación de macrólidos, que incluye rapamicina, que igual al descrito por la solicitud en cuestión parte de un caldo de cultivo de fermentación, utiliza solventes inmiscibles en agua y solventes miscibles en agua para efectuar la separación de impurezas presentes y así mismo cromatografía de fase inversa".

WO1993/011130, publicado el 10 de junio de 1993, que da a conocer un proceso de purificación de 14-metilen-rapamicina, donde "dicho proceso inicia desde el caldo de cultivo de fermentación, seguido de un aislamiento de dicho derivado de rapamicina por extracción con solvente (hexano), una primera cromatografía en sílica gel, seguida de una cromatografía de fase reversa y una cromatografía preparativa en HPLC, luego de una evaporación, el derivado de rapamicina es obtenido."

Respuestas del Solicitante a Laboratorios Synthesis S.A.S.

Afirma que la solicitud es novedosa porque "la cita D1 o cualquier otro arte previo no divulga todos y cada uno de los elementos de la presente invención". Agrega, "un técnico experto sabe que la rapamicina sola y la rapamicina purificada con un contenido de impureza caracterizada específica son dos productos diferentes, y no

puede interpretarse que sean los mismos". Además, "D1 no reivindica una forma de rapamicina con un contenido de impureza total de menos de 1.2%, en donde dicha rapamicina tiene impureza de menos de 0.15% en los RRT 1.34, 0.92 y 0.69 min, como se especifica en la reivindicación 1 de la presente solicitud".

Respuestas del Solicitante a Lafranco S.A.

El solicitante denomina a los documentos aportados por el opositor de la siguiente manera: D1: WO2005/019226; D2: WO2006/093745; D3: US 3993749; D4: EP 0652219; D5: WO2004/089958 y D6: WO1993/011130.

Respecto al documento D1 afirma que "la presente solicitud aporta evidencia de propiedades inesperadamente buenas, en relación con la formas purificadas conocida previamente de la rapamicina y métodos de purificación". Agrega que la cita D1 aunque describe el proceso de recuperación y purificación de un macróido tricíclico que comprende rapamicina, no llega a una composición compuesta de rapamicina con RRTs como los señalados en la reivindicación 1. Así mismo, que la obtención de RRTs específicos requiere mucha experimentación para llegar a un resultado específico. En cuanto al procedimiento afirma que la secuencia de pasos adoptados tanto en D1 como en la invención son únicas, y que el paso a seguir depende del resultado anterior, por lo tanto, aunque en ambos casos se emplea la técnica de cromatografía, no se puede interpretar que la persona experta en el arte pueda modificar la secuencia de pasos conocidos para llegar al proceso de la presente invención. Afirma que "la presente invención no pretende reivindicar alguno de los pasos individuales recogidos en la reivindicación del proceso [...] [...] está buscando protección por un proceso completo de purificación de rapamicina en su totalidad".

Por otra parte, "las citas D2, D3, D4 y D5 no son de alguna relevancia para la presente invención", lo anterior lo soporta el hecho que D2 da a conocer "[...] rapamicina con un contenido total de impureza de 1.3%" que es superior a 1.2% como lo enseña la presente invención. Además, afirma que "[...] D3, D4 y D5 no divulgan el mismo proceso o uno similar para la purificación de rapamicina". En cuanto a D6, "[...] la presente invención es inventiva, ya que el proceso de recuperación y purificación, como se reivindica, es funcionalmente diferente". Argumenta que en D6 se trata el caldo de cultivo con isobutil cetona y una mezcla de solventes miscibles y no miscibles (metano y hexano) para separar impurezas, mientras que en la invención se utiliza un solo solvente miscible para tal fin (acetonitrilo). Agrega que D6 no enseña el lavado del producto con un ácido y una base antes de la elución, que "conduciría a una significativa reducción en el tiempo para la separación cromatográfica y el volumen de eluyentes utilizados".

Respuesta del Examinador Técnico

Si bien es cierto el solicitante tiene razón en que ninguno de los procesos mencionados en los documentos aportados por los opositores (D1: WO2005/019226; D2: WO2006/093745; D3: US 3993749; D4: EP 0652219; D5: WO2004/089958 y D6: WO1993/011130, según nomenclatura del solicitante) coincide completamente con el proceso de la invención, es posible llegar a esa secuencia de pasos mediante modificaciones que resultan obvias para la persona del oficio versada en la materia a partir de los documentos D1 y/o D6 como se verá en el examen de patentabilidad. Se aclara, como se mencionó anteriormente, que resultados a alcanzar como la pureza de un compuesto y/o los tiempos de retención relativos no corresponden a

características técnicas esenciales que permitan definir un compuesto y/o un proceso, lo que los define son las características que permitan llegar a este resultado. En consecuencia, los documentos WO2005/019226 y WO1993/011130 desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo que se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

Por otra parte, los documentos D2, D3 y D4, según nomenclatura del solicitante, correspondiente a las publicaciones WO2006/093745, US 3993749 y EP 0652219, que enseñan procesos para preparar o purificar rapamicina, si bien es cierto no son el estado del arte más cercano al proceso de la invención, divulgan una forma de rapamicina, con lo cual afectan la novedad de una parte de la invención. Por lo anterior, los documentos WO2006/093745, US 3993749 y EP 0652219 serán tenidos en cuenta en el examen de patentabilidad.

Finalmente, el documento D5, según nomenclatura del solicitante, correspondiente a la publicación WO2004/089958, no divulga específicamente una forma de la rapamicina o un proceso cercano al definido en la invención. Como este documento, WO2004/089958, no desvirtúa la novedad ó el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; no se considerará dentro del examen de patentabilidad.

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 10 de noviembre de 2006y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2005/019226	A process for the recovery of substantially pure tricyclic macrolide	03/Marzo/2005
D2	WO2006/093745	Purification of rapamycin	08/Septiembre/2006
D3	US 3,993.749	Rapamycin and process of preparation	23/Noviembre/1976
D4	EP 0 652 219	New extractive process for the recovery of naturally occurring macrolides	20/Junio/2001
D5	WO1993/011130	Rapamycin derivative and its medicinal use	10/Junio/1993

D1 (folios 278 a 293) divulga (todo el documento) un proceso para recuperar y purificar macrólidos tricíclicos, como la rapamicina, de un caldo de cultivo.

D2 (folios 294 a 306) divulga (todo el documento) un proceso para obtener rapamicina purificada y sus isómeros B y C.

D3 (folios 260 a 266) divulga (todo el documento) un proceso para preparar rapamicina.

D4 (folios 267 a 277) divulga (todo el documento) un proceso para la recuperación de macrólidos tricíclicos como rapamicina.

D5 (folios 307 a 312) divulga (todo el documento) un proceso para recuperar y purificar macrólidos tricíclicos, como la rapamicina, de un caldo de cultivo.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una forma de rapamicina con un contenido de impureza total de menos de 1.2%, en donde dicha rapamicina tiene impureza de menos de 0.15% en los RRT 1.34, 0.92 y 0.69 min.

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

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Forma de rapamicina con un contenido de impureza total de menos de 1.2%, en donde dicha rapamicina tiene impureza de menos de 0.15% en los RRT 1.34, 0.92 y 0.69 min.	Forma de rapamicina (ejemplo 1, pg. 8, fl 287, ln 8-10).	Forma de rapamicina (esquema 1, fl 297).	Forma de rapamicina (col. 6, fl 263, ln 41 – col 7, ln 68).	Forma de rapamicina (fl 272 -274, ejemplos 1-9).

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, D2, D3 y D4, los cuales dan a conocer forma de rapamicina (D1: ejemplo 1, pg. 8, fl 287, ln 8-10; D2: esquema 1, fl 297; D3: col. 6, fl 263, ln 41 – fl 298, col 7, ln 68; D4: fl 272 -274, ejemplos 1-9). Se aclara que la pureza y el tiempo de retención relativos no son características técnicas esenciales que definan la invención, sino resultados a alcanzar.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva según lo divulgado en el documento D1, D2, D3 y D4.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 5 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 6 consiste en un proceso para la recuperación y purificación de rapamicina que comprende:

- a) tratamiento de caldo de cultivo de fermentación, extractos o soluciones que contienen rapamicina con disolvente inmiscible en agua y concentración;
- b) adición de un disolvente miscible en agua para efectuar la separación de impurezas presentes;
- c) opcionalmente, unión del disolvente que contiene el producto de la etapa (b) con un sólido inerte, lavado del sólido con una base y ácido, seguido de elución;
- d) someter el eluado de la etapa (c) o el disolvente que contiene el producto de la etapa (b) a cromatografía de gel de sílice;
- e) cristalización del producto obtenido de la etapa (d);
- f) someter una solución del producto de la etapa (e) a la interacción hidrófoba o cromatografía de fase inversa; y
- g) re-cristalización para proporcionar rapamicina en forma sustancialmente pura.

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

Características esenciales	D1	D5
Proceso para la recuperación y purificación de rapamicina que comprende:	Proceso para la recuperación y purificación de rapamicina que comprende:	Proceso para la recuperación y purificación de 14-metil rapamicina que comprende:
a) tratamiento de caldo de cultivo de fermentación, extractos o soluciones que contienen rapamicina con	tratamiento de caldo de cultivo de fermentación, extractos o soluciones que contienen rapamicina con tolueno y	tratamiento de caldo de cultivo de fermentación, extractos o soluciones que contienen 14-metil rapamicina con metil

disolvente inmiscible en agua y concentración;	concentración (pg. 7, fl 286, lns 14-16)	isobutil cetona y concentración (fl 310, lns 4-24);
b) adición de un disolvente miscible en agua para efectuar la separación de impurezas presentes;	Adición de acetona y agua (pg. 7, fl 286, lns 16-17)	adición de metanol-hexano para efectuar la separación de impurezas presentes (fl 310 lns 26-32);
c) opcionalmente, unión del disolvente que contiene el producto de la etapa (b) con un sólido inerte, lavado del sólido con una base y ácido, seguido de elución;	Interacción con una resina, lavado de la columna con acetona en agua. Elución con acetona en agua (pg. 7, fl 286, lns 17-21).	unión del disolvente que contiene el producto con una resina de intercambio iónico, seguido de elución (fl 301, ln 34 –fl 311, ln 6);
	Extracción con etil acetato. Agregar carbón activado y agitar. Filtrar. Concentrar. Agregar acetonitrilo. Filtrar. Concentrar (pg. 7, fl 286, lns 21 - 29).	
d) someter el eluado de la etapa (c) o el disolvente que contiene el producto de la etapa (b) a cromatografía de gel de sílice;	Someter la porción oleosa a cromatografía de gel de sílice (pg. 7, fl 286, lns 29-30). Lavar la columna con acetona en hexano. Eluir con acetona en hexano. Unir las fracciones que contienen el residuo y concentrar (pg. 7, fl 286, ln 30 – pg. 8, fl 287, ln 7).	d) someter el eluado de la etapa (c) o el disolvente que contiene el producto de la etapa (b) a cromatografía de gel de sílice (fl 311, pg. 20, lns 8-15)
e) cristalización del producto obtenido de la etapa (d);	Cristalizar (pg. 8, fl 287, ln 7 - 8).	No se menciona
f) someter una solución del producto de la etapa (e) a la interacción hidrófoba o cromatografía de fase inversa;	No se menciona	Someter una solución del producto de la etapa (d) a la interacción hidrófoba o cromatografía de fase inversa (fl 311, pg. 20, ln 17 – fl 312, pg. 21, ln 8)
g) re-cristalización para proporcionar rapamicina en forma sustancialmente pura.	No se menciona	No se menciona

Los documentos D1 y D5 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan un proceso para obtener rapamicina y 14-metil-rapamicina, respectivamente.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el procedimiento de D1 consiste en que se realiza una cromatografía y una cristalización adicional.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y el procedimiento de D5 consiste en que el principio activo es rapamicina, y se realiza cristalización posterior a cada cromatografía.

El efecto que logra el incluir la cromatografía y la cristalización adicional al proceso de D1, y la realización de la cristalización posterior a cada cromatografía de D5 es que se obtiene el principio activo con mayor pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar un proceso para la obtención de rapamicina con mayor pureza.

Sin embargo, es de conocimiento común para la persona del oficio versada en la materia que la adición de pasos en un proceso correspondiente a métodos de

purificación como cromatografía o cristalización da como resultado compuestos con mayor pureza, por lo tanto, con menor proporción de impurezas.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería suficientemente motivada a agregar pasos adicionales de purificación al proceso de D1, como una cromatografía en fase inversa, tal como está divulgado en D5, seguida de una cristalización; o aplicarla el método de purificación de D5 a la rapamicina, adicionando pasos como una cristalización posterior a la cromatografía, tal como está divulgado en D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión: la reivindicación 6 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) de acuerdo a lo divulgado en D1 con D5 o D5 con D1.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 7 - 30 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

8. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2005/019226	1 - 5	Novedad
D2	WO2006/096745	1 - 5	Novedad
D3	US 3.993.749	1 - 5	Novedad
D4	EP 0 652 219	1 - 5	Novedad
D1	WO2005/019226	6 - 30	Nivel inventivo
D5	WO1993/011130	6 - 30	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 02 OCT. 2012

Elaborado por: Rubiela Pacanchique Vargas *DKG*
Revisado por: Jacqueline Alfonso Rozo