



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SEÑOR D.
JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES
MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y T
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-196748- -00004-0000

Fecha: 2015-04-08 16:51:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 10

REFERENCIA : SOLICITUD DE PATENTE “UN MÉTODO PARA
PREPARAR EL ESTER DE ESCOPINA DE DI-(2-
TIENIL) ÁCIDO GLICÓLICO, UN INTERMEDIO EN
LA SÍNTESIS DE BROMURO DE TIOTROPIO”
EXPEDIENTE No. : 14-196.748

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **ZENTIVA, K.S.**, existente y organizada conforme a las leyes de la República Checa, con domicilio en la ciudad de Praga, República Checa, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 64, notificado por fijación en lista de fecha 13 de enero de 2015, para lo cual me permito manifestar:

1. ANTECEDENTES

- 1.1 El día 5 de septiembre de 2014 se presentó ante la Superintendencia de Industria y Comercio la solicitud de Patente de Invención titulada “**UN MÉTODO PARA PREPARAR EL ESTER DE ESCOPINA DE DI-(2-TIENIL) ÁCIDO GLICÓLICO, UN INTERMEDIO EN LA SÍNTESIS DE BROMURO DE TIOTROPIO**”, a la cual le fue asignado el expediente No. 14-196748.
- 1.2 El 30 de septiembre de 2014, la solicitud en mención fue publicada en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 707.
- 1.3 El día 30 de diciembre de 2014, **LAFRANCOL S.A.S.** presentó oposición contra el registro solicitado para patente de invención de la referencia, argumentando que la respectiva invención afectaría sus intereses, toda vez que restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a juicio del opositor carecen de nivel inventivo. Adicionalmente, el opositor afirma que desea evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.
- 1.4 Por medio del oficio No. 64 fijado en lista el 13 de enero de 2015, se admitió la oposición mencionada en el numeral anterior y se corrió traslado a mi representada.



- 1.5 El 6 de febrero de 2015, la sociedad **ZENTIVA, K.S.** solicitó el examen de patentabilidad de la respectiva invención, pagando las respectivas tasas oficiales.
- 1.6 De acuerdo con lo anterior y atendiendo a lo establecido por el Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, a continuación, el solicitante se permite exponer los argumentos de respuesta a cada una de las afirmaciones efectuadas por el opositor.

2. FUNDAMENTO JURÍDICO

El Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, 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.”

El Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece:

“Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple.”

Partiendo de las disposiciones legales acá transcritas, y una vez analizados los argumentos expuestos en el escrito de oposición, es necesario destacar que aún cuando el opositor afirma en el fragmento titulado “**LEGÍTIMO INTERÉS**” que la solicitud no tiene nivel inventivo, **los argumentos que fundamentan la oposición no hacen mención alguna a la falta de nivel inventivo.** Los argumentos sobre los cuales se basa la oposición se limitan a demostrar que la solicitud colombiana carece de claridad.

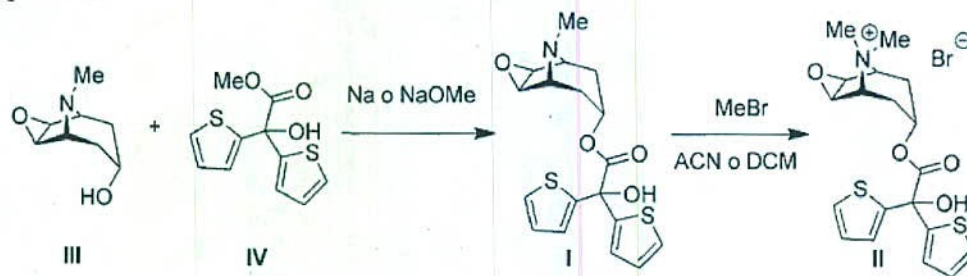


2.1 ARGUMENTOS DEL OPOSITOR

Según el opositor, el método reivindicado es general e incluye muchas rutas sintéticas que no pueden presentar el mismo rendimiento y pureza reclamados. Adicionalmente, el opositor señala que la solicitud carece de información suficiente para llevar a cabo el método reclamado, pues no presenta la totalidad de los reactivos involucrados en esta síntesis y tampoco las condiciones requeridas para tal preparación. El opositor cita el contenido del método según la reivindicación 1 y advierte que la descripción de la solicitud indica que el mismo intermediario había sido reportado en otros documentos de patente, tal es el caso de EP 0418716 y US 6.506.900, cuyos métodos se esquematizan a continuación:

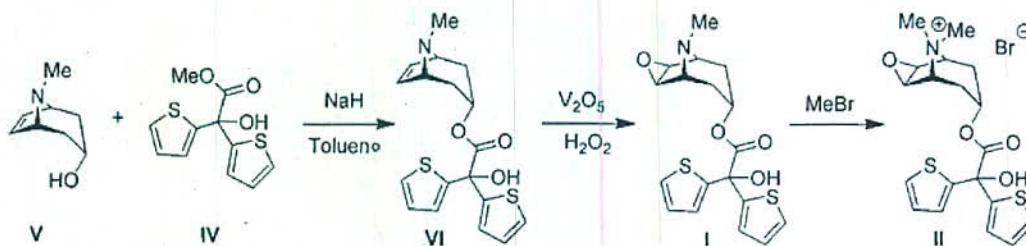
- Un proceso de preparación de bromuro de tiotropio se publicó primero en la patente EP0418 716 y se ilustra en el Esquema 1:

Esquema 1



- Un método alternativo de síntesis de bromuro de tiotropio se describe en la patente US 6 506 900 B1 y se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2



Seguido, el opositor luego de haber revisado la descripción, las preparaciones antes mencionadas no divulgaban sus rendimientos y aquellas que si lo hacen presentan un rendimiento muy bajo, por lo que según la solicitante, la síntesis reclamada ofrece una mejora en la pureza y el rendimiento.



En opinión del opositor, para el técnico versado en la materia no hay cambios sustanciales a la materia reclamada, pues la ruta sintética sigue siendo básicamente la misma y los resultados en cuanto al rendimiento y la pureza no son tales que puedan considerarse sorprendentes o inesperados a la luz de los cambios que la solicitante realizó con elementos como:

- ✓ La selección de un solvente inerte,
- ✓ El aislamiento del éster de escopina y
- ✓ La cuaternización del éster con bromuro de metilo

Pues finalmente la selección de los solventes es un factor que influye directamente sobre el resultado alcanzado en las síntesis orgánicas.

El opositor llama la atención de ese Despacho sobre la ausencia de datos que confirmen la existencia de un valor sorprendente para el rendimiento de esta síntesis y enmarca en un cuadro varios apartes de las páginas 2 a 7 de la presente solicitud que hacen alusión a información existente en el estado de la técnica. Ellos son:

Solicitudes del estado de la técnica	Información contenida en la descripción de la presente solicitud sobre el Estado de la Técnica
EP0418716	“con diclorometano. El producto se cristaliza a partir de acetonitrilo. Los rendimientos de la síntesis del éster de escopina I varían en el rango de 45% a 70%.”
US6.506.900	“temperatura de 60-75°C y una presión de 25-30 kPa El segundo paso es la oxidación del éster de tropenol VI al éster de escopina I con el uso de dióxido de vanadio y peróxido de hidrógeno, y la posterior cuaternización suministra bromuro de triotropio II en el rendimiento total de 71% Aunque se prefiere el procedimiento Adicionalmente incluye información copiada directamente de las columnas 13 y 14 de la solicitud original.
US 2006/0047120	derivado protegido X, esto aumenta la complejidad de la síntesis. Los rendimientos de la secuencia ejecutada de esta forma varían en el rango de 34-85% del bromuro de tiotropio resultante II.
W02008/008376	en acetonitrilo a temperatura ambiente. El rendimiento total del bromuro de tiotropio fue 42-61%.



W02009/087419	producto resultante en una pureza inadecuada y bajo rendimiento. El rendimiento total es 41 a 50%.
---------------	--

Sumado a lo anterior, el opositor cita apartes de los resultados expuestos en los ejemplos 1, 2, 4 y 5, incluyendo dicha información en la siguiente tabla.

Ejemplo	Información contenida en la descripción – Ejemplos
Ejemplo 1	de cristales beige del éster de escopina I se obtuvieron en la pureza de 98.75% (analizado por UPLC) y el rendimiento de 50%.
Ejemplo 2	ambiente por 20 horas. 0.26 g del ester de escopina I se obtuvieron en la pureza de 98.71% (analizado con UPLC) y el rendimiento de 21%.
Ejemplo 4	vacío a temperatura ambiente por 20 horas. 0.30 g del ester de escopina I se obtuvieron en la pureza de 98.75% (analizado con UPLC), punto de fusión 149.2-150.3°C, con el rendimiento de 25%.
Ejemplo 5	escopina I se obtuvieron en la pureza de 99.08% (analizado con UPLC), punto de fusión 150.2-150.4°C, con el rendimiento de 19%.

El opositor concluye diciendo que el cuadro anterior muestra que no hay datos de rendimiento y pureza que evidencien que el método de síntesis reivindicado en la solicitud en trámite realmente supera los problemas relacionados con la preparación del bromuro de tiotropio y su intermediario.

Tampoco hay datos que cuantifiquen o demuestren que la ruta reclamada puede usarse con expectativa de éxito a gran escala y de una manera más simple, económica y ambientalmente aceptable en comparación con las rutas sintéticas ya mencionadas en el estado del arte.

Por lo tanto, **no se puede considerar que el proceso sea nuevo e inventivo a la luz de la materia del estado de la técnica, del conocimiento del técnico versado en la materia y de la carencia de evidencia de la superioridad de tal método.**

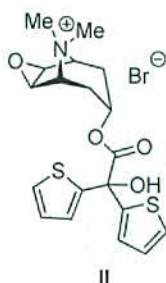
2.2 ARGUMENTOS DE RESPUESTA CONTRA LAS AFIRMACIONES DEL OPOSITOR

Considerando la totalidad de los argumentos expuestos por el opositor se puede establecer que los fundamentos técnicos son los siguientes:



2.2.1 CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES

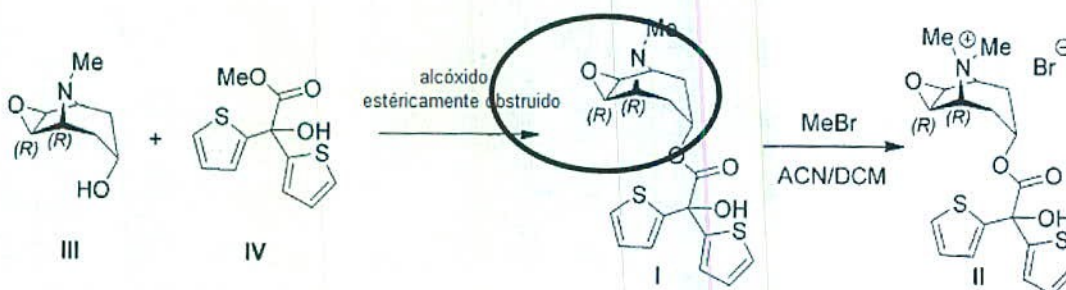
En primer lugar la reivindicación 1 es clara en afirmar que el objeto de la solicitud es un método para preparar bromuro de tiotropio de fórmula II



caracterizado porque comprende los siguientes pasos para la preparación del éster de escopina de fórmula I mediante transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato de fórmula IV con escopina de fórmula III **en presencia de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C3 a C5 ramificados** en un solvente inerte, seguida del aislamiento del éster de escopina de fórmula I, y cuaternización del éster de escopina de fórmula I con bromuro de metilo.

Considerando lo establecido en dicha primera reivindicación y el esquema que define el nuevo método de síntesis de bromuro de tiotropio se muestra en el Esquema 7 de la descripción, el cual se reproduce a continuación.

Esquema 7



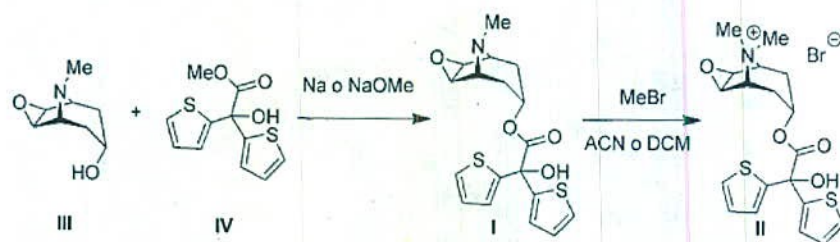
Como se define en la citada reivindicación, se menciona a lo largo de la descripción y se resalta en un óvalo en el esquema 7 reproducido anteriormente, la esencia de la invención es que la transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato (IV) con escopina (III) se realiza



en presencia de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C3 a C5 ramificados.

Siendo ésta, la característica que diferencia la presente invención del estado de la técnica más cercano, el cual está representado por la solicitud EP0418 716, cuyo proceso se ilustra en el Esquema 1.

Esquema 1



Es claro que la invención definida en el capítulo reivindicatorio cumple con los parámetros establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, que establece: “Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser *claras y concisas* y estar enteramente sustentadas por la descripción.” (Subrayado y resaltado fuera del texto).

Sumado a lo anterior, el solicitante hace énfasis en que la *Guía Para Examen De Solicitudes De Patente De Invención y Modelo De Utilidad* de esta Oficina, en su inciso 2.6.5.4, relativo a la forma de las características esenciales de las reivindicaciones, señala: “Las reivindicaciones deben contener *todas las características técnicas esenciales de la invención*. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica. Así entonces, *las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica* y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención. Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, *el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales.*” (Subrayado y resaltado fuera de texto).

Con base en lo anterior, la reivindicación 1 incluye todas las características que son esenciales para la definición de la invención, distinguirla de la técnica y lograr el efecto buscado, pues la esencia de la invención es la base empleada para realizar la transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato (IV) con escopina (III) y producir del



éster de escopina (I), la cual está muy claramente definida como uno de los tres posibles alcóxidos terciarios de metales alcalinos, su cantidad está definida entre 0.3 a 0.7 equivalentes relacionados con escopina (Ver reivindicación 4), así como los rangos relativamente estrechos de temperatura y presión en los que tiene lugar la reacción (Ver reivindicaciones 6 y 7). Como se indica en las reivindicaciones, la esencia de la invención es el uso de una base terciaria. Si un tercero desea reproducir la invención, los detalles pueden ser encontrados en la descripción.

En vista de la información anterior, no es cierta la afirmación del opositor sobre la ausencia de información suficiente para llevar a cabo el método reclamado, pues como se puede comprobar, la solicitud presenta la totalidad de los reactivos involucrados en esta síntesis y las condiciones requeridas para tal preparación.

Ahora bien, habiendo establecido que las reivindicaciones son claras y concisas, y que por ello cumplen a cabalidad con los parámetros señalados en el Artículo 30 de la Decisión 486, a continuación se analizan los argumentos del opositor en relación con la información aportada en la descripción sobre las ventajas de la presente solicitud.

2.2.2 VENTAJAS Y MEJORAS PRESENTADAS CON EL MÉTODO REIVINDICADO

El análisis que el opositor realiza del contenido de la descripción es equivocado y parcializado, para comenzar cita apartes de la descripción relacionados con los "Antecedentes" o el estado de la técnica y se concentra en los rendimientos y en un comentario del solicitante sobre el hecho que algunos de dichos documentos no especificaban el rendimiento y la pureza, sin analizar la totalidad del contexto, donde se incluye información sobre cuáles eran los reactivos que intervenían en cada uno de los procesos reportados en el estado de la técnica y cuáles eran los problemas que el uso de dichos reactivos ocasionaba.

Tal es el caso de la información suministrada por el opositor en relación al método de la solicitud EP 0418716, que constituye el estado de la técnica más cercano. En la página 3 de la descripción se establece: "*Como se puede ver, los ejemplos mencionados anteriormente que describen la preparación del éster de escopina utilizan condiciones duras que pueden difícilmente ser utilizadas para sintetizar el producto a nivel industrial. Es especialmente la combinación del uso de sodio metálico y llevar a cabo la reacción en una fusión a alta temperatura y presión reducida lo que conlleva altos riesgos cuando se emplea en una escala más grande en producción farmacéutica.*" (Subrayado y resaltado fuera del texto).



Adicionalmente, el opositor incluye un cuadro sobre resultados de los ejemplos 1, 2, 4 y 5, pasando por alto la información de las páginas 9 a 11 y la tabla 1, donde realmente se realiza una comparación entre los resultados obtenidos con el método de la solicitud EP 0418716, los cuales corresponden con los ejemplos 1, 2 y 3 citados por el examinador, mientras los ejemplos 4 y 5 se refieren a los resultados obtenidos usando como base tert-butóxido o tert-pentóxido de sodio en las cantidades estequiométricas. Estos últimos dos ejemplos muestran un aumento significativo de selectividad (~51% del producto I y ~42% de las impurezas XI y XII en la mezcla de reacción cruda).

Sumado a lo anterior, el opositor decide pasar por alto los ejemplos que evidencian el mejor comportamiento de la invención, los cuales corresponden a los ejemplos 6 a 8, cuyos experimentos están enfocados a determinar la cantidad del alcóxido estéricamente obstruido que se debe utilizar. Según lo establecido en la descripción *"Se ha encontrado que mediante el uso de una cantidad subestoiquiométrica del alcóxido estéricamente obstruido (0.3-0.5 equivalentes por mol de escopina III, tert-butóxido de sodio o potasio, Ejemplos 6 y 7) se pueden lograr valores aceptables de impurezas de escopolina (~25%) mientras que se mantiene cerca del 100% de conversión de la reacción. Adicionalmente, en una modalidad preferida de la reacción con el uso de 0.5 equivalentes de tert-butóxido de sodio (Ejemplo 8) la mezcla cruda contenía 84.7% del ester de escopina I y únicamente 11.4% de las impurezas XI y XII. La cristalización del producto crudo a partir de acetonitrilo suministró 58% del producto I con la pureza de 99.2% (analizado por UPLC)."* (Subrayado y resaltado fuera del texto).

La información expuesta demuestra que, contrario a lo expuesto por el opositor, la solicitud presenta evidencias del efecto sorprendente y no obvio del proceso de la presente invención.

2.2.3 SUFICIENTE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

Finalmente, el opositor sin ninguna prueba ni fundamento concluye que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo.

A la fecha el opositor no aporta ningún documento que compruebe que existía en el estado de la técnica un método para preparar bromuro de tiotropio de fórmula II caracterizado porque la preparación del éster de escopina de fórmula I mediante transesterificación de metilo di(2tienil)glicolato de fórmula IV con escopina de fórmula III se efectuará en presencia de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C3 a C5 ramificados en un solvente inerte. Siendo así, no hay razones para afirmar que el método de la invención carezca de novedad.



Adicionalmente, el opositor no ha demostrado que el uso de una base estéricamente impedida era obvio a partir de la técnica anterior. Por supuesto, el uso de tal base requiere ciertas condiciones que ahora se han inventado y que se definen en la reivindicación 1. Sumado a lo anterior y como se expuso anteriormente, los ejemplos incluyen la comparación de la eficiencia del método reivindicado Vs. el método del estado de la técnica anterior más relevante y es claro que el método de la presente solicitud genera menos impurezas, mejora el proceso desde el punto de vista de seguridad de proceso y un rendimiento mayor, selectividad de proceso y pureza del producto final I. El producto I se aísla en la pureza de 98.5% a 99.5%, preferiblemente en pureza mayor a 99.0%, esta pureza es muy superior a la pureza alcanzada mediante el método reportado en EP 0418716.

3. CONCLUSIÓN

De acuerdo con lo anteriormente señalado, la materia objeto de la presente solicitud es novedosa e inventiva, ya que ninguno de los argumentos citados por el opositor enseña o sugiere un método como el que se reclama en el capítulo reivindicatorio incluido en la actual solicitud de registro.

4. PETICIÓN

De acuerdo a lo manifestado en los numerales 1 y 2, la solicitud de patente de invención de **ZENTIVA, K.S.** reúne los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos establecidos en la ley y en consecuencia, otorgar la patente de invención para la presente solicitud.

5. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la Secretaría de su Despacho, y en la Calle 93B No. 12-48, Piso 4, de la ciudad de Bogotá, D.C., República de Colombia.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia