



MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

1
TRIANA, URIBE & MICHELSEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-196748-00006-0000
Fecha: 2015-09-07 15:57:24 Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA 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. : 14-196748
CODIGO : 01-01-08

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.** con domicilio en la ciudad de Praga, República Checa, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 6811, notificado por fijación en lista de fecha 23 de junio de 2015, para lo cual me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. MANIFIESTO

1.1. Modificaciones a las reivindicaciones

Se adjunta al presente memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de nueve (9) reivindicaciones, en las que se realizaron los siguientes cambios:

- Se modificó la reivindicación 8 para incluir la información de la antigua reivindicación 9 y precisar que el agente de extracción es diclorometano.
- En consecuencia, se eliminó la reivindicación 9.

Estas modificaciones se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486 toda vez que no implican una ampliación a la materia inicialmente definida en toda la solicitud. Por el contrario, cabe resaltar que estas modificaciones pretenden superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico y en ningún momento el solicitante desea incluir materia adicional que no se haya presentado con la solicitud original.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones planteadas por el examinador en el oficio en mención relacionado con el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

1.2. Claridad de la solicitud

- Las reivindicaciones 1 – 10 carecen de concisión porque utilizan las expresiones “una base estéricamente obstruida”, “sales de álcali de alcóxidos C3 a C5 ramificados”, “un solvente inerte”, “transesterificación”, “aislamiento”, “cuaternización”, “un solvente de extracción”, “solvente de cristalización”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Debido a que el objeto reclamado corresponde a un proceso, se requiere definir las condiciones en las cuales se llevan a cabo cada una de las etapas, así como los solventes utilizados y reactivos, definidos por sus características técnicas esenciales.



En respuesta a las objeciones antes planteadas, el solicitante somete a consideración de ese Despacho los siguientes cambios y argumentos:

- Creemos que los términos utilizados son suficientemente comprensibles y acordes para que una persona experta en la materia comprenda el alcance de la invención. Ellos son lo absolutamente claros como se expone a continuación:
 - ✓ "Transesterificación" es conocido para una persona experta en la técnica como una reacción de un éster con un alcohol, produciendo un éster compuesto por el ácido inicial con el alcohol recién añadido y un alcohol inicialmente unido por el enlace éster. El proceso de la presente invención describe una transesterificación bastante específica, del éster metílico del compuesto IV con un alcohol.
 - ✓ Adicionalmente, la "base estéricamente impedida" se especifica en la reivindicación 1 de una manera muy concreta como una sal de alcóxidos C3-C5 ramificada. Para una persona versada en la materia es claro que se está definiendo un único alcóxido C3 ramificado, dos alcóxidos C4 ramificados y tres alcóxidos C5 ramificados, es decir, en total seis opciones de alcóxidos ramificados.
 - ✓ Ahora bien, como es evidente para una persona experta en la técnica, un "disolvente inerte" es un disolvente que no reacciona con las sustancias disueltas. Esta es una condición esencial para la elección de un disolvente, como un experto en la materia sabe. Siendo así, dado que la especificación del solvente como tal no es parte de esencia de la invención, el solicitante considera injustificada una limitación de la invención mediante la precisión de un único disolvente. Más cuando un técnico versado en la materia está en la capacidad de seleccionar uno que cumpla exactamente la misma condición.
 - ✓ En relación con el término "Aislamiento", cualquier persona versada en la materia comprende que el aislamiento en este caso se refiere a la separación del producto que se está produciendo mediante el método reivindicado, del disolvente que se emplea en dicho método.
 - ✓ Respecto al término "Cuaternización", que hace referencia a la "Cuaternización" de la escopina con bromuro de metilo que resulta en el compuesto II, ésta es una reacción única bastante específica e inequívocamente definida.
 - ✓ Finalmente, el "disolvente de extracción" se refiere inequívocamente a un disolvente que es inmiscible con la fase acuosa y en el que el producto es insoluble. Sin embargo, con el fin de agilizar el procedimiento de concesión, el solicitante presenta nuevo capítulo reivindicatorio donde se combina la reivindicación 8 con la reivindicación 9.
 - ✓ La "cristalización" es un proceso común en la química orgánica y un experto en la materia sabe cómo llevar a cabo, o se puede encontrar en diversos manuales.

Como se había mencionado cuando se dio respuesta a la oposición, los lineamientos establecidos en la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE



INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD”¹ de la Superintendencia de Industria y Comercio, que establece en su inciso 2.6.5.4: “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.” (negrilla y subrayado es nuestro)

Sumado a lo anterior, el solicitante dirige la atención del examinador al numera 2.6.4.1, de la Guía antes mencionada, donde se indica: “Por ejemplo: ...Si la reivindicación se refiere a “composición caracterizada porque contiene X” (siendo X un principio activo nuevo e inventivo) no necesita mencionar la presencia de los excipientes”.

Con base en los apartes mencionados y como se había argumentado en nuestro último memorial, la reivindicación 1 incluye todas las características que son esenciales para la definición de la invención y para distinguirla de la técnica y para 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 examinador cuando señala que la solicitud no es clara, pues como se puede comprobar, la solicitud presenta la totalidad de los reactivos involucrados en esta síntesis y las condiciones requeridas para tal preparación.

Así las cosas, dado que la novedad de la presente invención está basada en la serie de pasos que se precisan en la reivindicación 1, donde se detallan los reactivos que intervienen en el proceso reivindicado, limitando dicho proceso específicamente a dichos reactivos y al orden en que ellos son adicionados y posteriormente, al momento en que los productos intermediarios o finales son extraídos, precisar otras condiciones resulta necesario y absolutamente contrario a las normas de patentes. Más aún cuando ese Despacho ha reconocido la novedad del proceso, lo que indica que el proceso es claro, puesto que ha permitido su confrontación y diferenciación con otros procesos existentes en el estado de la técnica y tal comparación ha llegado a establecer que no existían procesos iguales al que aquí se reivindica.

1.3. Actividad Inventiva

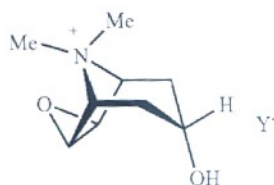
¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4 Páginas 75 a 78. Relativo a las “Características Esenciales” (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)



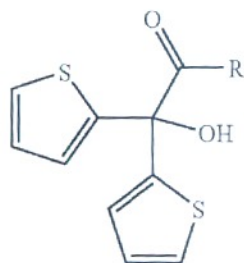
Como bien afirma el examinador, el estado de la técnica más cercano es el documento D1 y la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que la reacción de transesterificación se realiza en presencia de una base estéricamente obstruida seleccionada del grupo de sales de álcali de alcóxidos C3 a C5 ramificados.

Sin embargo, el solicitante no está de acuerdo con que el efecto que se logra al utilizar una base estéricamente obstruida en la etapa de transesterificación es que mejora la selectividad del producto frente a las impurezas y por tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “¿Cómo modificar el proceso conocido en el documento D1 para mejorar la selectividad frente a las impurezas?”.

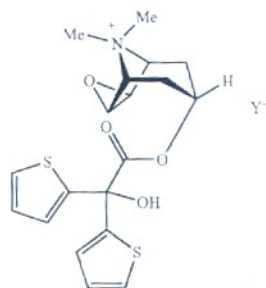
No obstante, la utilización de bases estéricamente obstruidas en la preparación de bromuro de tiotropio para mejorar la selectividad frente a impurezas ya está divulgada en el documento D2, que se refiere a un método para preparar sales de tiotropio caracterizado porque un compuesto de la siguiente fórmula:



, donde Y es un anión lipofílico con una sola carga negativa, reacciona con un compuesto de fórmula:



, donde R es un grupo metoxi, en un solvente con la adición de una base como terbutóxido de potasio para formar un compuesto de la siguiente fórmula (Párrs. 5-8, 23 y Ej. 5):



El documento D2 también enseña que este método es sencillo y puede ser aplicado a nivel industrial (Párr. 4), permitiendo obtener bromuro de tiotropio con una pureza del 99.8%, un rendimiento del 87.7% y un nivel de conversión del 90% (Ejs. 5 y 6).



En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría este tipo de bases estéricamente obstruidas del documento D2 en el procedimiento divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

Como se había argumentado en la respuesta a la oposición, 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.

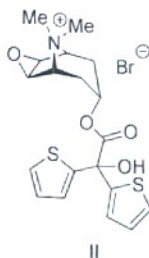
Es especialmente la combinación del uso de sodio metálico y llevar a cabo la reacción en una fusión a alta temperatura y presión reducida lo que conlleva altos riesgos cuando se emplea en una escala más grande en producción farmacéutica.” (Subrayado y resaltado fuera del texto).

Nada en D1 enseñaba cómo modificar las condiciones duras, asociadas con el uso de sodio metálico y el llevar a cabo la reacción en una fusión a alta temperatura y presión reducida, que son la esencia inventiva del procedimiento divulgado en D1, para desarrollar un nuevo proceso que redujera los riesgos que representan dichas condiciones.

Adicionalmente, no estamos de acuerdo en que sería obvio llegar al procedimiento de la presente invención desde el proceso de D1 mediante la aplicación de base estéricamente impedida D2, puesto que D2 utiliza un **material de partida diferente** (no escopina pero hexafluorofosfato de escopina) y requiere la presencia obligatoria de un tamiz molecular (zeolita de). No es obvio a partir de D2 que **la base alcóxido trabajaría con escopina libre y sin un tamiz molecular**. Por otra parte, D1 **no sugiere el uso de una cantidad sub-estequiométrica** de la base, que es una de las características esenciales de la invención que aquí se reclama.

Tan es así que en la descripción de la solicitud bajo análisis se establece que “Se ha encontrado que mediante el uso de una cantidad subestequiométrica del alcóxido estéricamente obstruido (0.3-0.5 equivalentes por mol de escopina III, tert-butoxido 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.” (Subrayado y resaltado fuera del texto).

Ni la información de D1, tomada en forma independiente, ni en conjunto con D2, llevaría a una persona versada en la materia a predecir que era posible preparar bromuro de tiotropio de fórmula II



A partir de escopina, no de hexafluorofosfato de escopina, que se podía **eliminar el uso de una base fuerte** como sodio metálico, hidruro de sodio, metóxido de sodio o etóxido de sodio en un solvente inerte como tolueno, xileno o heptano, si se efectuaba un proceso basado en una **transesterificación** de metilo di(2tienil)glicolato (IV) con escopina (III) en presencia de **una cantidad sub-estequiométrica de uno de los tres posibles alcóxidos**



terciarios de metales alcalinos definidos en la reivindicación 1, ni permitía predecir que dicho proceso sería posible sin un tamiz molecular. Con todo respecto, la afirmación de que tales ventajas se podía derivar de manera obvia de la información de D1 y D2, solo puede ser el resultado de un análisis retrospectivo que intenta demostrar que teóricamente hubiera sido posible llegar al proceso de la invención, pero realmente no existía ninguna enseñanza en D1 o D2 que motivaran a una persona versada en la materia a desarrollar el proceso que aquí se reivindica.

1.4 Conclusión

Basándose en los argumentos establecidos en la presente respuesta y con las modificaciones realizadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se considera que las reivindicaciones ahora propuestas superan los cuestionamientos de falta de claridad. Adicionalmente, dado que el método que se reivindica es diferente del invento definido en D1 y D2 es posible afirmar que la presente invención es novedosa.

Sumado a lo anterior, nada en el estado de la técnica permitía predecir que era posible producir bromuro de tiotropio de fórmula II **sin hacer uso de una base fuerte**, que son la esencia de la invención reportada en D1, y menos aún, a suponer que la clave para lograrlo era usar cantidades sub-estequiométrica de uno de los tres posibles alcóxidos terciarios de metales alcalinos definidos en la reivindicación 1. Siendo así, es evidente que la presente invención no solo es novedosa sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo.

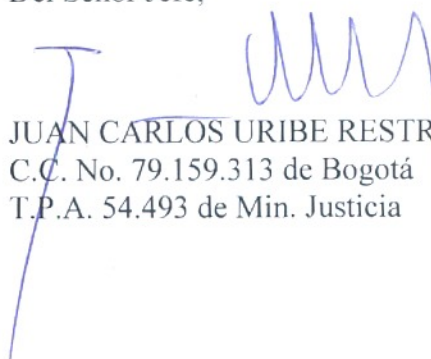
2. Anexo

Me permito anexar el nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.

3. Petición

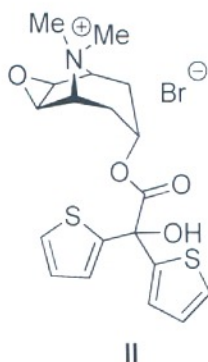
De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de adelantar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patentes de invención para la presente solicitud, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


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

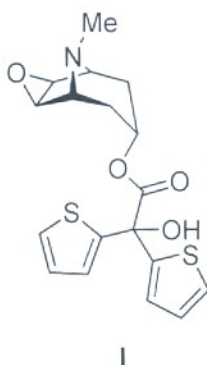
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar bromuro de tiotropio de fórmula II

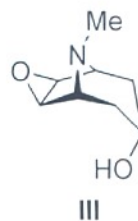
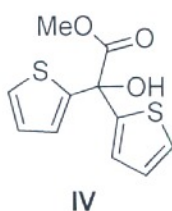


caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- a) preparación del ester 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,

- b) aislamiento del ester de escopina de fórmula I, y
c) cuaternización del ester de escopina de fórmula I con bromuro de metilo.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la base estéricamente obstruida se selecciona del grupo de sales de sodio o potasio de tert-butóxido, tert-pentóxido, e isopropóxido.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque la base estéricamente obstruida es la sal de sodio o potasio de tert-butóxido o tert-pentóxido.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la base estéricamente obstruida se utiliza en el rango de 0.3 a 0.7 equivalentes relacionados con escopina.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza tolueno, tetrahidrofuran o sus mezclas como el solvente inerte.
6. El método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la transesterificación se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 80 a 130°C.
7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la transesterificación se lleva a cabo a una presión en el rango de 50 kPa a 30 kPa, el metanol formado se remueve simultáneamente por destilación.
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el aislamiento en el paso (b) comprende mezclar la mezcla de reacción del paso (a), opcionalmente después de la dilución con un solvente de extracción, en una solución acuosa de un ácido inorgánico, la extracción de la fase acuosa con un solvente de extracción, la alcalización de la fase acuosa con una base inorgánica a un pH en el rango de 7 a 9, la extracción del producto con diclorometano y, después de la concentración, la cristalización del éster de escopina crudo de fórmula 1 del solvente de cristalización.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque el solvente de cristalización es acetonitrilo o tolueno o sus mezclas.