

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

1

181
176

Señor
Superintendente de Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-000788- -00011-0000
Fec: 2006-12-12 16:37:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO

RE.: SOLICITUD DE PATENTE EN COLOMBIA

EXPEDIENTE N° 00-00788

TITULO: AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE PACLITAXEL Y OTROS
TAXANOS MEDIANTE CROMATOGRFÍA DE BAJA PRESIÓN DE
PREPARACIÓN INDUSTRIAL EN UNA COLUMNA DE RESINA
POLIMÉRICA.

SOLICITANTE: JIAN LIU

FECHA SOLICITUD: 07 DE ENERO DE 2001

ASUNTO: RECURSO DE REPOSICIÓN

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando como apoderada de la sociedad solicitante, por el presente escrito atentamente manifiesto a Usted que estando dentro del término de ejecutoria de la **Resolución No 29235 de 30 de Octubre de 2006**, mediante la cual Su Despacho negó la solicitud de patente de invención de la referencia, interpongo en su contra el presente **RECURSO DE REPOSICIÓN** para que dicha decisión sea revocada y en su defecto se conceda el privilegio de patente solicitado.

OPORTUNIDAD DEL RECURSO

Por cuanto la Resolución recurrida fue notificada por fijación en lista y desfijada el **4 de diciembre de 2006**, el término de ejecutoria para recurrir vence **12 de diciembre de 2006**, por lo que el recurso está siendo presentado en tiempo.

~~182~~
177

FUNDAMENTOS DEL RECURSO:

Según el considerando **sexto** de la resolución No. **29235**, la patente es negada debido a que las reivindicaciones 1 a 20 de los folios 135 a 138 no son patentables, toda vez que no cumplen con el requisito de nivel inventivo que establece de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Igualmente, la Resolución N° 29235 objeta la claridad de la solicitud y por ende el no cumplimiento del artículo 30 de la misma Decisión.

La mencionada resolución establece que:

El objeto de la solicitud no es claro pues presenta varios términos que no son concisos como: "fuente que contiene taxanos (cuál es dicha fuente), solvente orgánico (a cuál se refieren), agente absorbente débil" (no se menciona cuál), por lo menos, entre otros.

En la reivindicación 18 (folios 137 y 138) se mencionan unos pasos del proceso poco concisos, por ejemplo "eluir, en una segunda etapa, a una presión de 30 psi... para purificar y eluir por lo menos un segundo compuesto taxano y un tercer compuesto taxano" no se mencionan cuales compuestos son ni el solvente empleado. Además no se emplean las unidades de medidas del Sistema Internacional.

Afirma la Superintendencia de Industria y Comercio que "No obstante, lo anterior ello no impidió la calificación de dicho capítulo.

Según el recurso los documentos citados en la siguiente tabla afectan el nivel inventivo del método para aislar y purificar análogos de taxano reivindicado en la presente solicitud:

Nº	DOCUMENTO	Fecha de Publicación
D1	A new taxane diterpenoid from <i>Taxus mairei</i>	1998
D2	Isolation and semisynthesis of a bioactive taxane from <i>Taxus Canadensis</i>	1996
D3	Taxol and related taxones I. Taxones of <i>Taxus brevifolia</i> bark	1993
D4	Studies on <i>Pteridium aquilinum</i> var. <i>Latusculum</i> IV.	1985
D5	Diterpenoid alkaloids from <i>Aconitum crassicaule</i>	1985
D6	Book. Remington Pharmacy.	1985

Según la Resolución N° 29235 la presente solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo toda vez que a los ojos de un experto medio, y de conformidad con el estado de la técnica que

183
178

existía en ese momento, la invención reivindicada es una consecuencia directa de dicho estado de la técnica.

La afirmación anterior está basada en primer término en el hecho que el libro "Remington Farmacia" (de aquí en adelante llamado D6) menciona principios generales de la cromatografía, especialmente de la cromatografía en columna y de la de intercambio iónico; se observa también que es conocido el empleo de solventes orgánicos para eluir las muestras a separar, a una presión determinada y que el efluente que sale de la columna se recoge en fracciones que luego son analizados, que por lo general se hacen cristalizaciones a dichas fracciones y, si es el caso, se vuelven a correr las muestras para purificarlas o para separar más compuestos que quedan después de estos procesos en las denominadas "aguas madres".

// Un método cromatográfico más eficiente es el denominado HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), el cual, emplea altas presiones; dicho método es más eficiente que el método convencional de la cromatografía en columna.

// También, en D6 se puede apreciar un listado de solventes comúnmente empleados para cromatografía (ver folio 140) que, para su elección, se debe tener en cuenta la polaridad del solvente, la polaridad de la muestra a separar, la constante dieléctrica parámetro de solubilidad, entre otros. También se puede observar un listado de los adsorbentes usados en cromatografía en columna (ver folio 139).

// Por su parte, los documentos D1, D2, D3, D4 y D5 (folios 107 a 128) mencionan algunos ejemplos de aislamiento y purificación de compuestos extraídos de diferentes partes de plantas, donde se emplea la extracción de compuestos en estado crudo, empleando solventes convencionales. Entre las especies de plantas mencionadas se encuentran plantas *Taxus brevifolia*, *Taxus mairei*, y *Taxus canadensis*, y entre los compuestos extraídos citan taxanos.

// Adicionalmente, en los documentos D1, D2, D3 y D4 se emplea la HPLC para preparar fracciones donde están principios activos que se desean estudiar que, como ya se mencionó, dicho método es más eficiente que el de cromatografía en columna.

// En D3, según obra en el folio 114, se observa un esquema de extracción de taxanos empleando *Taxus brevifolia*, donde dicho método es muy semejante al método reivindicado en la presente

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

4
184
179

solicitud, es decir, menciona una fuente de taxanos (corteza *Taxus brevifolia*, solventes orgánicos (cloroformo), cromatografía en columna (CC) empleando una gente absorbente sílica gel, la obtención de fracciones que luego se someten a cristalización.

- “ Así las cosas, es claro que la combinación de D1, D3 y D6, D2, D3 y D6, D3, D4 y D6 o D3, D5 y D6 le sugieren a un experto en la materia el método de extracción con solventes y purificación con CC y posterior cristalización de compuestos, especialmente de taxanos de la presente solicitud; es conocido por un experto medio que en una marcha fitoquímica como la descrita y reivindicada en la actual solicitud, se debe hacer una extracción de los compuestos a separar partiendo de una parte de una planta (hojas, corteza, raíces, etc.), empleando un solvente.
- “ Es sabido también, que se deben separar los compuestos que pueden interferir con el estudio (flavonoides, lantraquinonas, taninos, etc.), lo cual, se hace mediante extracciones con solventes orgánicos en los cuales sean solubles dichos compuestos; es conocido el método de cromatografía en columna para eluir el extracto crudo obtenido, empleando el solvente adecuado, o mezcla de solventes a unas proporciones determinadas, que generalmente se busca por ensayo y error mediante cromatografía en capa delgada (CCD) o haciendo sistemas ternarios.
- “ Dicha elusión se puede hacer a bajas presiones como se dice en D6 o inclusive más bajas, para lograr la separación de los compuestos y las fracciones deben recolectarse en un volumen también bajo para evitar que se vayan en una misma fracción más de dos compuestos (por ejemplo fracciones de 15 ml) y, es más que conocido que al final dichas fracciones se sometan a un proceso de cristalización para obtener los compuestos en estado sólido y, si es necesario, hacer nuevamente otra cromatografía bien sea de columna o de intercambio iónico (empleando resinas) para separar compuestos que hayan quedado en el solvente remanente o "aguas madres".
- “ Visto lo anterior, se observa que la respuesta obvia al problema técnico que se pretendía resolver, resulta obvia partiendo de la combinación de las anterioridades D1, D3 y D6, D2, D3 y D6, D3, D4 y D6 o D3, D5 y D6. “Sostiene la Superintendencia de Industria y Comercio que la práctica normal de la investigación de compuestos de origen vegetal es extraer el compuesto en estado crudo, separar mediante cromatografías, cristalizar y caracterizar químicamente mediante técnicas analíticas.

De lo expuesto en los párrafos anteriores la Superintendencia de Industria y Comercio concluye que el método reclamado carece de nivel inventivo.

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

✓ 185
186

En relación con la respuesta del interesado la Resolución N° 29235 manifiesta:

1. La Superintendencia de Industria y Comercio considera que la frase "fuente que contiene taxanos" no es concisa, puesto que involucra muchas fuentes de las cuales se pueden extraer taxanos. Aun cuando la solicitud está dirigida al método de aislamiento y purificación, no a los productos obtenidos, es importante que se especifique la fuente a partir de la cual se realiza la extracción.
2. La Superintendencia de Industria y Comercio establece que a pesar que el método reivindicado en función de los pasos que lo conforman, no es conciso pues no especifican los solventes empleados, ni la fuente a partir de la cual se hace la extracción, ni el agente absorbente. No se alcanza a apreciar la solución a un problema técnico y el análisis de patentabilidad llevó a establecer que carece de nivel inventivo.
3. En cuanto al nivel inventivo la Superintendencia de Industria y Comercio cita los argumentos del solicitante sobre el porque el documento D1 no afecta la patentabilidad de la solicitud y hace énfasis en que el presente análisis es la combinación de la información no solo de D1, sino de este documento con D3 y D6 que a su juicio sugieren el método de la presente solicitud.

La Superintendencia de Industria y Comercio complementa la idea anterior indicando que D1 revela el aislamiento y purificación de taxanos a partir de diferentes partes de la planta, donde se efectúa la extracción de compuestos crudos usando solventes convencionales.

En la reivindicación 1 se establece que un absorbente débil debe ser recubierto con el solvente orgánico y cargar dicho agente en una columna. Según la Superintendencia de Industria y Comercio este paso se hace habitualmente en un montaje de cromatografía CC, donde la fase orgánica puede ser un absorbente tipo sílica gel o si la cromatografía es de intercambio iónico se emplearán resina.

El otro paso del proceso reivindicado se relaciona con la elusión con una mezcla de solvente orgánico a una presión entre 10 a 20 psi, esto es normal en las cromatografías CC según se observa en los documentos D3 y D6, donde se deja que el solvente fluya bajo la fuerza de gravedad o a

baja presión. El efluente se recoge en fracciones en función del tiempo o del volumen y los eluidos se analizan.

El paso de cristalización para obtener un compuesto taxano sólido y un licor madre que se concentra y se sujeta a nuevas cromatografías también es conocido como se observa de las combinaciones D1, D3 y D6, D2, D3 y D6, D3, D4 y D6 o D3, D5 y D6. Este es un paso normal no solo realizado para taxanos sino para la gran mayoría de compuestos obtenidos de un extracto y sometidos a una cromatografía CC.

4. El último paso de eluir con una mezcla de solvente el licor madre a través de una columna de resina polimérica, también es realizado habitualmente en la práctica normal de laboratorio, para separar uno o más compuestos que hayan podido quedar en las "aguas madres" como se denomina en la jerga farmacéutica, específicamente, en fitoquímica. Esta separación normalmente se realiza empleando el mismo sistema de solvente usado desde el inicio del proceso de separación o aislamiento, o se puede emplear otro sistema solvente polar de separación. Se corre la muestra con la misma fase móvil o sistema solvente en la misma fase estacionaria (resinas de intercambio iónico, sílica gel, etc.).

Visto lo anterior, este Despacho observa que los comentarios del solicitante no desvirtúan de ninguna manera las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas.

Argumentos contra la resolución No 29235.

Frente a los hechos anteriores y habiendo estudiado detalladamente la resolución No. 29235, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la presente invención, el solicitante presenta las siguientes consideraciones sobre el particular, como réplica a los argumentos expuestos por el examinador de la solicitud.

Sobre los cuestionamientos que hace la resolución No 29235 sobre la claridad de la solicitud no permitimos expresar que el numeral 4.2 del mismo manual se refiere al contenido de las reivindicaciones y al respecto señala: *"Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas **esenciales** de la invención las cuales definen a la invención y la hacen o pudieran **hacerla distintiva** del estado de la técnica. Estas características esenciales definen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención."* (El subrayado es nuestro)

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

Retomando lo establecido en el Manual Andino en el presente caso, las características **esenciales** del proceso fueron mencionadas, puesto que los pasos que conforman el método fueron definidos. Así mismo, se hace mención a las condiciones que **distinguen** dicho método como es la presencia de un **absorbente débil** recubierto con el solvente del paso 1 y cargar dicho agente en una columna, conteniendo la referida columna un material absorbente. En el mismo sentido, el paso 3 se menciona "eluir, en una primera etapa, con una mezcla de solvente orgánico a una presión de entre **10 y 20 psi** para generar fracciones que contienen compuestos de taxano", y en el paso 5 se menciona "eluir, en una segunda etapa, con una mezcla de **solvente polar** el mencionado licor madre a través de una **resina polimérica** para proveer un segundo compuesto de taxano."

En este orden de ideas, la expresión "fuente que contiene taxanos" no le resta claridad a la solicitud pues la esencia de la misma son los pasos o etapas que conforman el método y es irrelevante hacer una precisión sobre la "fuente que contiene taxanos" puesto que el método es el mismo y funciona independiente de la fuente que se utilice como fuente de los taxanos.

Por su parte, el solvente orgánico que se utilice en cada uno de las etapas del proceso no es una característica esencial o distintiva del proceso. En los diferentes pasos que conforman el proceso puede utilizarse una amplia gama de solventes orgánicos y esto no afectará el resultado. La esencia de la invención no se centra en el uso de uno u otro solvente en un paso determinado, la invención se basa en un conjunto de pasos independientemente del solvente que se emplee. Una persona versada en la materia entiende que si aísla y purifica taxanos mediante un método que comprende los cinco pasos que se definen en la reivindicación 1, estará dentro del alcance de dicha reivindicación independientemente del solvente que se emplee.

Ahora bien, un experto en la técnica sabe perfectamente cuáles son los absorbentes débiles, puede incluso buscarlo y seleccionarlo de la enorme lista de compuestos que se mencionan en un libro de generalidades como el documento D6 citado por la Superintendencia de Industria y Comercio como estado de la técnica. Complementando esta idea, el numeral 4.6.1 se refiere a términos utilizados e indica "El significado y alcance de las palabras de las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud, y tiene que ser claro para la persona versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones. Si la palabra tiene un significado especial dado por una definición en la descripción, esta definición deberá incluirse en la reivindicación, siempre que esto sea factible." Siguiendo lo dicho por el numeral 4.6.1 del Manual Andino se debe entender que

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

8
143

un agente absorbente débil puede ser Celite 545 y no es ni sílica gel ni trióxido de aluminio que son explícitamente mencionados en la descripción como ejemplos de absorbentes fuertes.

De acuerdo con el memorial de respuesta al requerimiento de fondo radicado el 8 de Septiembre de 2006 del solicitante acepta explícitamente la eliminación de la expresión "por lo menos" limitando la reivindicación 18 al método en que "solo se eluirán un segundo o un tercer taxanos adicionales al primero que se produce en el método, así la fuente que contiene taxanos permita que se extraigan más." Siendo así no es pertinente volver a citar ni esta expresión ni la reivindicación 18.

Como ya se dijo, el método es aplicable para extraer a partir de cualquier fuente que contenga taxanos, los taxanos que dicha fuente presente. Esto utilizando el método que se describe en la reivindicación 1 e independientemente del solvente que se empleé. En este orden, el método reclamado en la reivindicación 18 es claro pues en él se puede obtener el taxano que comprende la fuente de taxano y mediante cualquier solvente orgánico, siempre y cuando se apliquen los pasos que caracterizan al método que se reivindica en esta cláusula.

En relación con el no uso de las Unidades Internacionales el solicitante manifiesta que no tienen problema en modificarla y que la no conversión se debió a un error material que puede ser corregido. Sin embargo, en aras de que este no sea motivo de negación de la solicitud es importante señalar que psi es una medida de presión, que cualquier técnico en el estado de la técnica reconoce, así que para el experto no sería motivo de no comprensión del alcance de la reivindicación. En este sentido, la omisión de este cambio no puede ser considerada causal de negación, no solo porque la unidad de presión psi sea conocida en el estado de la técnica sino porque jurídicamente no existe una obligación para que las unidades de medida de las solicitudes presentadas en Colombia deban ser expresadas en las unidades del sistema Internacional.

Es una
formalidad
técnica

Con todo respeto, si este fuera el único impedimento para conceder la solicitud, se estaría dando prioridad a la forma sobre el fondo lo cual es contrario a lo establecido en las leyes Colombianas.

Finalmente el "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..."

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

9

183
184

La interpretación plasmada sobre este artículo en el numeral 4.1 del Manual Andino establece que *"Las reivindicaciones son la parte más importante de la solicitud, pues definen la invención a proteger y delimitan el alcance de esa protección (Art. 51). Es fundamental que sean claras y concisas (Art. 30), para que:*

- *se puedan comparar y diferenciar del estado de la técnica con el fin de verificar los requisitos de patentabilidad; y*
- *puedan determinar sin ambigüedad hasta dónde llegan los derechos del titular de la patente."*

Como la Superintendencia de Industria y Comercio reconoce, no haber limitado las reivindicaciones en el sentido de darle una definición a "fuente que contiene taxanos, solvente orgánico, agente absorbente débil" e indicado de manera más precisa cuales eran los taxanos que se recuperarían, no impidió la calificación de dicho capítulo.

Haciendo caso a lo establecido en el Manual Andino, las reivindicaciones son claras ya que un experto medio en el área técnica, como es el examinador, logró comparar y diferenciar la invención con relación al estado de la técnica con el fin de verificar los requisitos de patentabilidad.

Además dicho experto perfectamente puede determinar sin ambigüedad hasta dónde llegan los derechos del titular de la patente, pues el alcance de las reivindicaciones cubre un método que tienen los 5 pasos especificados en la reivindicación 1 independiente de la fuente a partir de la cual se aislen o purifique los taxanos y del solvente orgánico que se utilice en el desarrollo de dichos pasos.

En relación con el nivel inventivo en primer lugar hacemos énfasis en el hecho que en su respuesta al requerimiento de fondo el solicitante hace alusión a cada uno de los documentos citados como estado de la técnica, no solo al contenido del documento D1, subrayando porque los documentos D1 a D6 ni solos ni en combinación afectan el nivel inventivo de la solicitud. La Superintendencia de Industria y Comercio parece hacer caso omiso a dichas explicaciones toda vez que no hace mención a ellas cuando se refiere a la respuesta del interesado, e insiste en afirmar que combinando documentos podría haber sido posible llegar al método que aquí se reivindica.

Con todo respeto y aún conociendo lo incomodo que resulta el mencionar que la Superintendencia de Industria y Comercio está haciendo un análisis post facto, debemos insistir en que en esta ocasión se está incurriendo en dicho error pues se tratan de combinar documentos que no guardan

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

10

1980
185

ninguna relación, de los cuales se saca apartes aislados y con ellos se intenta armar un método similar al que hoy se reclama en la solicitud colombiana 00000788. La afirmación anterior se centra en los siguientes hechos:

1. El documento D6 es un manual donde se encuentran procedimientos generales e información general sobre diferentes prácticas propias del campo de la farmacia. En este sentido hace mención a todas las cromatografías existentes, todos los solventes que podrían ser utilizados en dichas cromatografías y todos los absorbentes que pueden ser empleados en la realización de este tipos de métodos. Este documento no hace referencia a ningún método de aislamiento en particular, y de manera exacta es posible afirmar que no hace mención a un proceso de aislamiento de taxanos y de cuales entre la amplia variedad de cromatografías, solventes, absorbentes y posibles combinaciones de pasos de técnicas de purificación debía ser aplicada para aislar y purificar taxanos.

1. No
moneda
el proceso
isol, pero
1. de purificación
de como lo
puede gran
na persona
1/2 versada en

Siendo así, la selección específica de extractar una fuente de taxanos en un solvente orgánico, recubrir un agente absorbente débil con dicho solvente y cargarlo en una columna que contiene otro material absorbente; eluir a una presión de entre 10 y 20 psi para generar fracciones que contienen compuestos de taxano; cristalizar dichas fracciones para proveer un compuesto de taxano sólido y un licor madre; concentrar dicho licor madre; y eluir el licor madre, en una segunda etapa, con una mezcla de solvente polar a través de una resina polimérica para proveer un segundo compuesto de taxano, es una combinación que está realizando el examinador ahora que conoce cuales son los pasos propuestos por el solicitante como ideales para el aislamiento y la purificación de taxanos.

Es lo q
hace una
persona
mediana/
versada en
la materia.

Si la Superintendencia de Industria y Comercio se aislara de lo que hoy conoce por haber tenido acceso a la solicitud colombiana el resultado de su análisis sería distinto. Muy seguramente, si hoy en día se enfrentara al mismo problema, sin tener conocimiento del contenido de la solicitud CO00000788, elegiría seguir las enseñanzas de D1 donde se reporta una combinación distinta de pasos, absorbentes y solventes mencionados en las generalidades de D6 que han permitido de manera exitosa aislar y purificar taxanos.

Las generalidades de D6 podrían dar a una infinidad de opciones unas exitosas otras no, pero realmente no pueden considerarse como una guía determinante a la hora de establecer un método de aislamiento para un compuesto específico, en este caso para aislar taxanos.

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

194
186

2. Si el examinador se ubica en una fecha anterior al momento en que leyó el contenido de la solicitud de la referencia, hubiera realizado cromatografías extensas sobre Sephadex LH-20, Sílica Gel y RP-C18 y una cromatografía HPLC en lugar de una absorbente débil y una cromatografía a baja presión, entre 10 y 20 psi. D1 enseñaba a aislar taxanos con 5 cromatografías con solventes y absorbentes diferentes y finalizando en un etapa de purificación usando n-hexano-CHCl₃-MeOH.

En este orden de ideas ¿Por qué razón si este proceso funcionaba alguien que lo conociera querría reducir el número de cromatografías a 2, incluir un paso de cristalización, utilizar para cargar la muestra cruda un absorbente débil que se carga sobre una columna con absorbente fuerte y no hacer una HPLC, cuando los documentos D1 a D4 consideran que HPLC es una cromatografía más eficiente para la separación que la cromatografía en columna? La única razón es porque se está tratando de adaptar la información al método reivindicado en la solicitud colombiana.

Por consiguiente, este documento no aporta enseñanzas que lleven a deducir el método reivindicado en la presente solicitud.

3. De la afirmación del 5 párrafo de la página 6 de la resolución No 29235 es claro que una persona versada en la materia no cambiaría una cromatografía HPLC por una cromatografía en Columna pues esperaría que la eficiencia en la purificación disminuyera. Como se puede apreciar en la descripción, el método reivindicado no emplea HPLC para purificación, dicha técnica es utilizada para monitorear o analizar los productos cuyo método de aislamiento y purificación es el descrito en la reivindicación 1 que no comprende el paso por HPLC.

Datos
comparativo
de eficiencia
entre el
método
reivindicado
y el
método
descrito en
la reivindicación 1

4. Como se expresó anteriormente, D3 absorbe el compuesto blanco sobre la superficie de un absorbente fuerte como es la sílica gel y luego carga este absorbente sobre más sílica gel y utiliza una cromatografía de fase inversa (Página 522, línea 1 a 5), Esta propuesta es diferente al método de la invención que potencializa la productividad recubriendo un absorbente débil, donde no cabe según la descripción la sílica gel, y luego carga este absorbente sobre más sílica gel. Nada en el estado de la técnica enseñaba a realizar este cambio y menos que este cambio debía ser acoplado a los otros pasos del proceso descritos en la reivindicación 1 de la presente

solicitud para poder dar una mayor eficacia en el proceso de aislamiento y purificación de taxanos.

De lo anterior es claro que ni individualmente ni combinando la información de D1, D3 y D6 podría haberse llegado a un proceso con los pasos que se describen en la reivindicación 1. Por los conocimientos existentes en el estado de la técnica no era obvio para una persona experta en el campo técnico eliminar el HPLC del proceso de purificación de taxanos, reemplazarlo por una cromatografía en columna ~~menos eficiente~~ y a una presión menor, y menos que se debía colocar el compuesto blanco en un absorbente débil y luego cargarlo en una columna con una absorbente fuerte para potencializar la eficacia de la purificación.

5. Por su parte D2 depende de la HPLC que la presente invención elimina del proceso. Así que desmotiva a quien lea su información a cambiar esta cromatografía por otra. Menos cuando se sabe que en materia de separación la HPLC es más eficiente que la cromatografía en columna. Además, no plantea el uso combinado de un absorbente débil para recubrirlo con el solvente de extracción del producto crudo y con una columna cargada con un absorbente fuerte.
6. D4 y D5 no se refieren a aislamiento de taxanos así que existiendo proceso para purificar dichos compuestos como son D1, D2 y D3, no hay razón para que un experto busque información en documentos que pretenden purificar unos compuestos diferentes. Además D4 nuevamente hace referencia a la HPLC como paso esencial en el proceso, lo cual es contrario a lo que exhibe la reivindicación 1 de la solicitud en estudio. Tampoco se menciona que un paso de la purificación sea colocar el absorbente débil con el compuesto blanco sobre una columna a baja presión y cargada con una absorbente fuerte. Inclusive, no se ve cómo pueda adicional a lo expuesto deducirse de D1 a D6 que el licor madre deba ser tratado con una cromatografía de resina polimérica luego de haber sido sometida a los cuatro pasos anteriores.

Una vez más es claro que la invención no habría podido ser deducida de la información de D1 a D6 tomándolos de manera individual ni combinándolos en los tríos D1, D3 y D6, D2, D3 y D6, D3, D4 y D6 o D3, D5 y D6, que se proponen en la Resolución No 29235.

De acuerdo con todo lo anterior, ruego a usted que el privilegio de patente solicitado para la presente invención sea concedido, teniendo en cuenta que ésta cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, así como con todas las

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

13 183.
188

disposiciones en materia de patentes de invención, establecidas por la de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

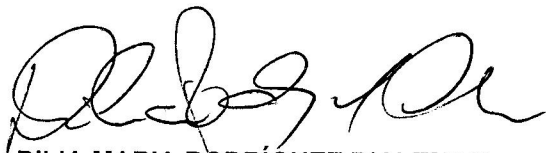
PODER

El poder que me faculta para recurrir y actuar en este caso obra en el expediente.

NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones manifiesto que estoy en disposición de recibir estas en la Secretaria de esa División o en mi Oficina de Abogada en la Cra.11 No.86-53 Piso 6.

Señor Superintendente



DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

C.C. No 41.654.882 de Bogotá

T.P. No 20.824 de C.S. de la J.

P290

EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

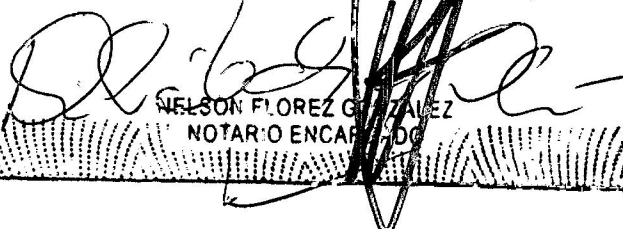
Super Intendencia
de industria y comercio

Fuó presentado personalmente por su signatario Dilia Maria
Rodriguez de Olema

Quien se identificó con la C.C. No. 41654882 de Bogota

y T.P. No. 20824 CST y declaró que reconoce el contenido del presente documento y que la firma que allí aparece es suya. En constancia.

NOTARIO TREINTA Y SEIS ENCARGADO DE BOGOTÁ


NELSON FLOREZ GONZALEZ
NOTARIO ENCARGADO

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

2007-02-06
375

Radicación N° 00000788

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 29235 de 30 de octubre de 2006 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 32 a 52) y las reivindicaciones modificadas 1 a 20 (Folios: 135 a 138); de igual modo, los argumentos del señor solicitante (folios: 150 a 160).

La presente solicitud reivindica prioridad americana N° US9.226192 de 07 de enero de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Aislamiento y purificación de paclitaxel y otros taxanos mediante cromatografía de baja presión de preparación industrial en una columna de resina polimérica".

El objeto de la presente solicitud se refiere a una técnica de separación y más particularmente la presente solicitud se refiere a técnicas para separar paclitaxel y otros taxanos relacionados.

Según la descripción, el paclitaxel es un fármaco quimioterapéutico bien conocido para el tratamiento de varios cánceres metastásicos. Ha sido probado por la FDA y la HPB para el tratamiento de cánceres de ovario y de mama.

El componente es un producto natural, extraído primariamente de la corteza del árbol de tejo del Pacífico. *Taxus brevifolia*, y también es encontrado en *T. Baccata*, *T. Walichiana*, *T. Yunnanensis* y *T. Canadensis*.

La concentración del paclitaxel en varias materias primas es típicamente baja, por ejemplo en el orden de entre 0,0004 y 0,01% (p/p) en la corteza del tejo del Pacífico. Dicha baja concentración hace que la extracción y la purificación del componente a un grado farmacéutico a partir de la materia prima sean un gran desafío y, hasta ahora, que no sean prácticas a escala comercial. Se han desarrollado varias técnicas de cromatografía de columna de baja y alta presión, para purificar el paclitaxel a partir de un extracto crudo de materia prima.

De acuerdo con la presente solicitud la fuente inicial de taxanos fue el material de planta *Taxus canadensis* que es abundante en el este de Canadá. Se utilizaron las ramillas y espinas del *Taxus canadensis* o una mezcla de ellas. El material puede ser natural o deshidratado.

Lo que se reivindica como novedoso es lo siguiente:

Un método para aislar y purificar análogos de taxano a partir de una fuente que

contiene taxanos, que comprende los pasos de:

- * Extractar una fuente de taxanos en un solvente orgánico.
- * Recubrir un agente absorbente débil con dicho solvente y cargar dicho agente en una columna, conteniendo la referida columna un material absorbente.
- * Eluir, en una primera etapa, con una mezcla de solvente orgánico a una presión de entre 10 y 20 psi para generar fracciones que contienen compuestos de taxano.
- * Cristalizar dichas fracciones para proveer un compuesto de taxano sólido y un licor madre; concentrar dicho licor madre, y
- * Eluir, en una segunda etapa, con una mezcla de solvente polar el mencionado licor madre a través de una resina polimérica para proveer un segundo compuesto de taxano.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K C07D 305/14; A61K 31/335.

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a los argumentos de los Art. 28 y 30:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "... las características esenciales del proceso fueron mencionadas, puesto que los pasos que conforman el método fueron definidos. Así mismo, se hace mención a las condiciones que distinguen dicho método como es la presencia de un absorbente débil recubierto con el solvente del paso 1 y cargar dicho agente en una columna, conteniendo la referida columna un material absorbente débil recubierto con el solvente del paso 1 y cargar dicho agente en una columna, conteniendo la referida columna un material absorbente. En el mismo sentido, el paso 3 se menciona 'eluir, en una primera etapa, con una mezcla de solvente orgánico a una presión...' y en el paso 5 se menciona 'eluir en una segunda etapa, con una mezcla de solvente polar el mencionado licor madre a través de una resina polimérica...' (Ver folios: 186 y 187).

Contrario a lo que afirma el señor recurrente, los términos muy generales como por ejemplo: "fuente que contiene taxanos", "absorbente débil", "solvente orgánico", "solvente polar" hacen que lo que se quiere proteger no sea conciso y por lo tanto, se muestra un procedimiento de separación de taxanos convencional o usual para una persona medianamente versada en la materia.

Más adelante el señor recurrente señala: "... La esencia de la invención no se centra en el uso de uno u otro solvente en un paso determinado, la invención se basa en un conjunto de pasos independientemente del solvente que se emplee. Una persona versada en la materia entiende que si aísla y purifica taxanos mediante un método que comprende los cinco pasos que se definen en la reivindicación 1, estará dentro del alcance de dicha reivindicación independientemente del solvente que se emplee..." (Folio: 187).

Analizando los pasos del procedimiento que se pretende proteger, puede verse que se trata de etapas que son habitualmente realizadas en un laboratorio de fitoquímica, por lo que son pasos muy obvios para una persona medianamente versada en la materia; ahora bien, el hecho de no decir los solventes que intervienen, el agente absorbente empleado, entre otros, hace que sean aún más general dicho procedimiento y da a entender que se trata de un proceso convencional de separación de compuestos mediante cromatografía en columna, donde se emplean solventes orgánicos, agentes absorbentes bien sea débiles o fuertes, a una velocidad determinada y presión determinada. Como también es habitual el paso de

la cristalización y la elusión de "aguas madres" o "licor madre" para separar los compuestos que hayan podido quedar allí, y para ello se emplean solventes orgánicos adecuados para dicha separación, dependiendo entre otros factores, la polaridad de los compuestos a separar, así se emplearán solventes polares o no polares, o mezclas de solventes para dar una polaridad adecuada para la separación exitosa.

El señor recurrente dice lo siguiente: "... En relación con el no uso de las Unidades Internacionales el solicitante manifiesta que no tienen problema en modificarla... la omisión de este cambio no puede ser considerada causal de negación,... porque jurídicamente no existe una obligación para que las unidades de medida de las solicitudes presentadas en Colombia deban ser expresadas en las unidades del sistema Internacional..." (Folio: 188).

Aunque jurídicamente ^{es} ~~no sea~~ ^{además} una obligación presentar las unidades de medida según los estándares internacionales, técnicamente es recomendable presentarlas según dicho sistema para que haya uniformidad en este aspecto. Por lo tanto, se insiste que las unidades de medida deben presentarse según el Sistema Internacional de medidas.

3.2. Fundamentos con respecto al Nivel Inventivo:

El señor recurrente indica lo siguiente: "... no solo el contenido del documento D1, subrayando porque los documentos D1 a D6 ni solos ni en combinación afectan el nivel inventivo de la solicitud..." (Folios: 189 y 190).

Como se explicó en los exámenes anteriores, se encontraron documentos que muestran que los procesos de extracción y separación de compuestos por cromatografía en columna son ampliamente conocidos en el estado del arte y por cualquier persona medianamente versada en la materia; de igual modo, la marcha fitoquímica revelada en la presente solicitud tiene los pasos convencionales de cualquier proceso de este tipo y resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia.

Se vuelve a reitera que el documento "Remington Farmacia" (D6) (folios: 139 a 142) menciona principios generales de la cromatografía, especialmente de la cromatografía en columna y de la de intercambio iónico; se observa también que es conocido el empleo de solventes orgánicos para eluir las muestras a separar, a una presión determinada y que el efluente que sale de la columna se recoge en fracciones que luego son analizados, que por lo general se hacen cristalizaciones a dichas fracciones y si es el caso, se vuelven a correr las muestras para purificarlas o para separar más compuestos que quedan después de estos procesos en las denominadas "aguas madres". Estos pasos, que son los mismos del procedimiento reivindicado en la actual solicitud de patente, son habitualmente realizados en un laboratorio de química específicamente de fitoquímica.

También en este documento se puede apreciar un listado de solventes comúnmente empleados para cromatografía (ver folio: 140) que, para su elección, se debe tener en cuenta la polaridad del solvente, la polaridad de la muestra a separar, la constante dieléctrica parámetro de solubilidad, entre otros. También se puede observar un listado de los adsorbentes usados en cromatografía en columna (ver folio: 139).

Los documentos 1, 2, 3, 4 y 5 (folios: 107 a 128) mencionan algunos ejemplos de aislamiento y purificación de compuestos extraídos de diferentes partes de plantas

vegetales, donde se emplea la extracción de compuestos en estado crudo, empleando solventes convencionales como el cloroformo, el metanol, butanol, acetato de etilo, hexano, entre otros. Entre las especies de plantas mencionadas en dichos artículos se encuentran: *Taxus mairei*, *Taxus canadensis*, *Taxus brevifolia* y los compuestos extraídos y purificados son taxanos.

Si se observa la descripción de la presente solicitud en su folio: 7, se dice que el paclitaxel, un taxano, es un producto natural, extraído primariamente de la corteza del árbol de tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia* (especie mencionada en los documentos citados) y también es encontrado en *T. canadensis* (especie también mencionada en los documentos encontrados en la bibliografía citada).

El problema planteado en la presente solicitud es que los procesos cromatográficos desarrollados para detectar y aislar el paclitaxel de varias especies de *Taxus* son conducidos principalmente en una pequeña escala de laboratorio y adolecen de baja selectividad y alto costo de recuperación y de producción, y la solución dada mediante la presente solicitud es proveer un método de separación simple basado en una columna de resina polimérica. La solución a este problema técnico planteado en la presente solicitud ya se había dado a conocer en la técnica anterior, es decir, el empleo de la cromatografía en columna empleando resina polimérica, tal como se ve en los documentos D5 y D6, además, es de amplio conocimiento por parte de una persona medianamente versada en la materia el empleo de dicha técnica para separar compuestos, específicamente, taxanos.

Más adelante el señor recurrente afirma lo siguiente: "... El documento D6 es un manual donde se encuentran procedimientos generales e información general sobre diferentes prácticas propias del campo de la farmacia... Este documento no hace referencia a ningún método de aislamiento en particular, y de manera exacta es posible afirmar que no hace mención a un proceso de aislamiento de taxanos y de cuales entre la amplia variedad de cromatografías, solventes, absorbentes y posibles combinaciones de pasos de técnicas de purificación debía ser aplicada para aislar y purificar taxanos..." (Folio: 190).

Este documento aun cuando no menciona el proceso reivindicado en la presente solicitud, sí indica pasos, solventes y absorbentes habitualmente empleados en este tipo de procedimientos de extracción y separación de compuestos, y que son de conocimiento general por cualquier persona medianamente versada en la materia. Son tan conocidos los pasos que revela el procedimiento reivindicado que aparecen en este tipo de literatura básica de Farmacia. Por lo cual se reitera nuevamente que el procedimiento de la actual solicitud carece de nivel inventivo por cuanto resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia, y está sugerido por la literatura anterior.

El señor recurrente informa lo siguiente: "... De la afirmación del 5 párrafo de la página 6 de la resolución N° 29235 es claro que una persona versada en la materia no cambiaría una cromatografía HPLC por una cromatografía en Columna pues esperaría que la eficiencia en la purificación disminuyera. Como se puede apreciar en la descripción, el método reivindicado no emplea HPLC para purificación, dicha técnica es utilizada para monitorear o analizar los productos cuyo método de aislamiento y purificación es le descrito en la reivindicación 1 que no comprende el paso por HPLC" (Folio: 191).

Si bien en la actual solicitud no se menciona el método de HPLC, en cambio se menciona el método de separación por cromatografía en columna empleando un absorbente débil, no obstante, no aparecen datos comparativos entre una técnica y

otra donde se demuestre claramente la eficiencia a la que se está refiriendo el señor recurrente. No se demuestra en ninguna parte de la descripción que el método convencional de cromatografía en columna empleado en la presente solicitud para separar taxanos, específicamente paclitaxel, como se ve en la descripción, sea más eficiente que el método de HPLC. Por lo cual la afirmación del señor recurrente en cuanto a que el método reivindicado en la actual solicitud es más eficiente, es bastante subjetiva y carece de valor técnico real.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 20 (Folios: 135 a 138), por carecer de Nivel Inventivo.

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 6 de febrero de 2007

CONCEPTO TÉCNICO Número: 202	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202005	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
--	---	---------------------------------------