

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral
38 del artículo 3° del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 12 de febrero de 2003, con el No. 03 - 011545, por el doctor Ramiro Castro Duque, en su calidad de apoderado de la sociedad BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "POLIMORFOS DE UN ANÁLOGO DE EPOTILONA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US01/24540 del 1 de agosto de 2001.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficios Nos. 8135, 2657, 16450 y 11520 notificados el 20 de junio de 2008, 6 de marzo de 2009, 23 de diciembre de 2010 y 22 de julio de 2011, respectivamente, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 16 de septiembre de 2008, el 4 de junio de 2009, 17 de marzo de 2011 y el 28 de noviembre de 2011, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. Así mismo, con el escrito del 17 de marzo de 2011 la solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 233 a 241), el cual se ajustó a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Finalmente mediante escrito radicado el 16 de septiembre de 2008, el doctor Álvaro Correa Ordoñez presentó documento de poder a su favor, el cual se encontró que se ajusta a los requisitos legales.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "(...) para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 13, contenidas en los folios 233 a 241, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar polimorfos cristalinos de formas A y B análogos de la epotilona, procesos para producirlos y sus composiciones y consecuentemente actividad citotóxica contra células que proliferan rápidamente.

La solución propuesta por la presente solicitud consiste en polimorfos cristalinos de formas A y B análogos de la epotilona, procesos para producirlos y sus composiciones farmacéuticas correspondientes.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 16 de agosto de 2000, que corresponde a la solicitud estadounidense No. 60/225,590.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 283 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 99/42602	Fermentative preparation process for cytostatics and crystal forms thereof	26 – 08 – 1999

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

D2	WO 99/02514	Epothilone derivatives	21 – 01 – 1999
-----------	--------------------	-------------------------------	-----------------------

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento WO 99/42602 (en adelante llamado D1) se refiere a procesos de preparación para producir epotilonas a escala industrial. Así mismo, relaciona nuevas formas cristalinas de las epotilonas tanto la A como la B.

El documento WO 99/02514 (en adelante llamado D2) se relaciona con derivados de epotilona para el tratamiento del cáncer y sus composiciones farmacéuticas.

7.1. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 *"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 estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende *"todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...). En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el "estado de la técnica", en el primero, se coteja la invención con las "anterioridades" existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención'

(...)

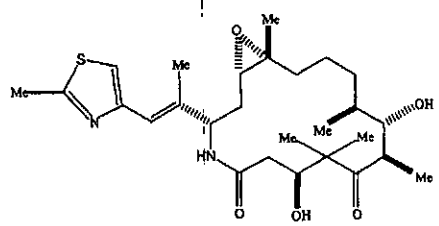
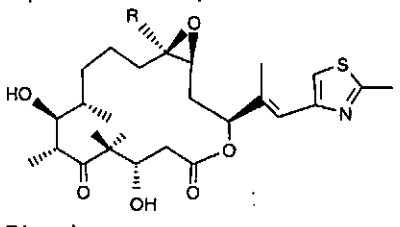
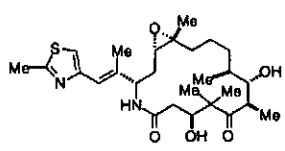
En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado."

De acuerdo con lo mencionado, esta Oficina determina que la materia reivindicada carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia, tal y como se demostrará a continuación:

La presente solicitud de patente reivindica lo siguiente: un polimorfo cristalino de un análogo de epotilona representado por la fórmula 1, que comprende la forma A (Reivindicación 1).

Un polimorfo cristalino de un análogo de epotilona, que comprende la forma B (Reivindicación 4).

Ahora bien, realizando una comparación de las características técnicas esenciales de la materia reivindicada frente a las del estado de la técnica (D1 y D2) se obtiene la siguiente tabla:

Características técnicas esenciales	D1	D2
Polimorfo cristalino de un análogo de epotilona representado por la fórmula:  Que comprende la forma A y B caracterizadas por:	Nuevas formas cristalinas de epotilona (formas A y B), representados por la fórmula:  Siendo: R= hidrógeno (epotilona A) R= CH₃ (epotilona B) Pág. 2, fórmula)	Derivados de epotilonas de fórmula: 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

• Parámetros de célula unitaria • Punto de fusión • Difracción de rayos X en polvo	Se hace referencia a cristales de epotilona, de formas: A y B, caracterizados estos cristales de epotilona (las dos formas cristalinas A y B) por: Difracción de rayos X, Punto de fusión.	
--	--	--

Como se observa, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 de la solicitud bajo estudio y las nuevas formas cristalinas de las epotilonas A y B de D1 consiste en el remplazo del átomo de oxígeno del éster macrocíclico con un grupo NH que forma un lactama macrocíclica.

Así mismo, la diferencia entre la reivindicación 1 de la invención reivindicada y los derivados de epotilona de D2 radica en que la presente solicitud divulga datos de la célula unitaria obtenida a partir del análisis cristalográfico de los rayos x mientras que D2 no los presenta.

Ahora bien, el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación *problema-solución* en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office)¹ posición adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Papathoma² ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

¹ http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

² Examinadora de patentes de la EPO del área Química Pura y Aplicada.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Así mismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporcione una propiedad mejorada o diferente (ej, biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, reactivada y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga en el ejemplo 3 (pág. 48; Fl. 182) el compuesto [1S - [1R*, 3R* (E), 7R*, 10S*, 11R*, 12R*, 12R*16S*]]- 7, 11 -dihidroxi- 8, 8, 10, 12, 16 – pentametil – 3 - [1-metil-2 - (2-metil-4-tiazolil)etenil]- 4 – aza - 17oxabicyclo[14.1.0] heptadecan - 5,9 - diona que corresponde al compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y los derivados de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

epotilona de D2 consiste en que la solicitud en estudio presenta datos de la célula unitaria obtenida a partir del análisis cristalográfico de los rayos X, mientras que D2 no los presenta.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.

En la descripción de la solicitud no se observa un efecto técnico obtenido por las formas cristalinas de epotilona en sus formas reivindicadas A y B en relación con los polimorfos y compuesto del arte anterior. Sin embargo, en el memorial radicado el día 17 de marzo de 2011, como respuesta al Oficio No. 16450, se manifiesta que las formas cristalinas de la presente solicitud tienen una actividad superior y mayor estabilidad que la forma amorfa.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano.

Proveer polimorfos análogos de la epotilona de formas A y B alternativos a los divulgados.

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

Si bien los datos comparativos aportados en el memorial del día 17 de marzo de 2011 (tabla 1), en donde se compara el porcentaje de impurezas de la forma cristalina de ixabepilona reclamada por la presente invención con respecto a la forma amorfa, muestran que las impurezas totales iniciales de la forma cristalina y la forma amorfa se determinaron al mismo tiempo, dando un porcentaje de impurezas de 0,7% y al cabo de 52 semanas el porcentaje de impurezas totales aumentó para la forma amorfa y para la forma cristalina se mantuvo en 0,7%, se puede observar que se trata de una recristalización que, como es sabido, busca purificar las formas amorfas de los compuestos, es decir, disminuir el porcentaje de impurezas. Por lo tanto, los resultados mostrados en la tabla 1 son de esperarse, porque el técnico de nivel medio versado en la materia, enfrentado al problema técnico objetivo de la solicitud, puede concluir que los polimorfos reclamados en la presente solicitud tienen la misma actividad que los divulgados en D1 y D2.

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, relacionado con formas cristalinas alternativas de epotilona, con una mejor estabilidad en relación con la forma

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

amorfa, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas de la epotilona, haciendo una recristalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación (págs. 1, 2, 4, 11, 14, 17, 18, 19, 27; Fls. 208 a 217).

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Puesto que D1 divulgaba previamente formas cristalinas A y B de epotilona (págs. 1 a 17; Fls. 208 a 217) y D2 mencionaba el compuesto de fórmula I de la presente solicitud (pág. 48; Fl. 182), una persona conocedora de la materia, motivada por tal sugerencia, lograría el objeto de esta solicitud, esto es, polimorfos cristalinos de epotilona que comprenden la forma A y la forma B. Por lo anterior, para el técnico de nivel medio versado en la materia sería obvio tener en cuenta estos documentos.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, que las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorporan los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO). De igual manera, una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X, el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos. De igual modo, la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación³.

Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona medianamente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo requerido, y a una temperatura dada.⁴

Visto lo anterior, se advierte que la reivindicación 1 así como sus dependientes carecen de nivel inventivo, porque a los ojos de una persona normalmente versada en la materia la obtención de dicho objeto sería obvia a partir del

³ Remington Farmacia, 19 Ed. Médica Panamericana. 1995 Pág. 230 a 235.

⁴ NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.
Página 8 de 15

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540
Por la cual se deniega una patente de invención

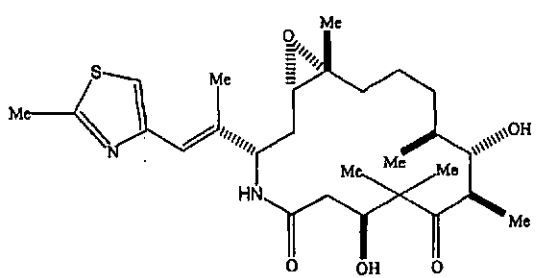
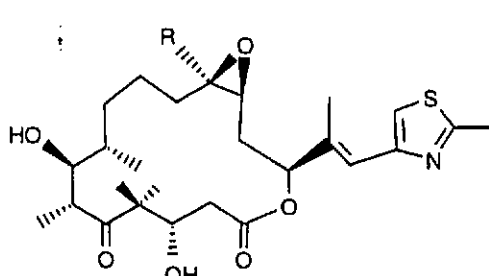
Rad. PCT/03-011545

conocimiento brindado por el estado de la técnica.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 7 a 9 (Fls. 239 a 240), las cuales se relacionan con un proceso para producir el polimorfo cristalino A del análogo de epotilona representado por la fórmula I de las reivindicaciones 1 a 3, esta Oficina advierte que la anterioridad D1 menciona un proceso similar para producir una forma cristalina de epotilona que consiste en la recrystalización de las epotilonas A y B (pág. 14; Fl. 213) y se realiza en disolventes o mezclas de disolventes apropiados (pág. 27, primer párrafo; Fl. 217), que consisten en:

- Solución de la forma A (pág. 11; 212)
- Adicionar acetato de etilo (pág. 11; 212)
- Mezclas de éster/hidrocarburos o alcoholes, especialmente acetato de etilo o isopropilotolueno (pág. 9; 212). Preferentemente se usa el acetato de etilo para preparar los cristales de epotilona A y B.

Ahora bien, realizando una comparación de las características técnicas esenciales divulgadas en la reivindicación 7 frente a las de D1 se obtiene la siguiente tabla:

Características técnicas esenciales	D1
7. Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es la forma A del análogo de epotilona representado por la fórmula I  Que comprende: Calentar un precipitado de forma A en 8 a 16 mL/g de acetato de etilo a 75°C durante 1 hora Agregar ciclohexano en una relación con respecto al acetato de etilo de 1:2 a 2:2 Enfriar la mezcla a temperatura ambiente Mantener la mezcla con agitación desde 12 a 96 horas.	Proceso para producir una forma cristalina de epotilona  La recrystalización de las epotilonas A y/o B se realiza: En disolventes o mezclas de disolventes apropiados que consisten en: Solución de la forma A Adicionar acetato de etilo Mezclas de éster/hidrocarburos o Alcoholes, especialmente acetato de etilo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

Enfriar la mezcla a 5°C durante 2 horas	o isopropilotolueno
Recuperar la forma A cristalina	Preferentemente se usa el acetato de etilo para preparar los cristales de epotilona A y B.
Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es la forma A del análogo de epotilona de fórmula I que comprende:	
Calentar un precipitado de la forma A en 8 a 16 mL/g de acetato de etilo a 75°C	
Agregar cristales semilla y mantener la mezcla durante 30 min.	
Agregar ciclohexano en una relación con respecto al acetato de etilo 1:2 a 2:2, mantener la mezcla a 70°C	
Enfriar la mezcla a temperatura ambiente	
Mantener la mezcla con agitación durante 18 horas	
Enfriar a 5°C durante 2 horas	
Recuperar la forma A cristalina.	
Un proceso para producir un polimorfo que es la forma A del análogo de epotilona representado por la fórmula I que comprende:	
Calentar un precipitado de la forma A en 8 a 16 mL/g de acetato de etilo a 75°C	
Enfriar dicha solución a 50°C durante 2 horas	
Agregar cristales de semilla cuando la temperatura alcanza 60°C	
Enfriar la solución a 30°C durante 3 horas.	
Reducir la temperatura a -10°C	
Agregar ciclohexano, gota a gota en una relación con respecto al acetato de etilo 1:2 a 2:2, mantener la mezcla a -10°C durante 1 horas.	
Recuperar la forma A cristalina	

Como se observa en la tabla anterior, lo reivindicado en la solicitud en estudio resulta derivado del estado de la técnica respecto de las enseñanzas del documento D1.

De igual manera, vale la pena anotar que es sabido por el técnico de nivel medio versado en la materia que cuando se ha determinado que un fármaco existe en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal⁵.

Así mismo, es sabido que para obtener una forma cristalina de un compuesto se parte de un núcleo que generalmente es el compuesto amorfo o una forma cristalina anterior o un núcleo de la forma cristalina a obtener; se utiliza un solvente de acuerdo con lo que se requiera y un rango de temperatura⁶, que a veces puede ser cercano a la temperatura ambiente, otras veces, temperaturas superiores a los 30 o 40°C.

Adicionalmente, es importante resaltar que en una preparación de laboratorio de un sólido cristalino es necesario retirar pequeñas cantidades de impurezas. Generalmente se logra realizar una purificación por medio de la cristalización con un solvente apropiado. El procedimiento consiste esencialmente de los siguientes pasos: (i) Disolver la sustancia en el solvente al punto de ebullición; (ii) filtrar la solución caliente para quitar impurezas insolubles; (iii) dejar enfriar la solución; (iv) separación del cristal de la solución que es llamada el licor madre; (v) una vez lavado el cristal se deben quitar restos del licor madre; (vi) secar los cristales para quitar los últimos rastros de solvente.⁷

Así las cosas, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en D1 para obtener formas cristalinas de epotilonas de la presente solicitud, bajo unas condiciones de temperatura, solventes adecuados tipo acetato de etilo y ciclohexano, agitación y tiempo para obtener el cristal de la presente solicitud.

En consecuencia, al estudiar las enseñanzas de D1, es posible concluir que un técnico medianamente versado en el arte estaría en capacidad de derivar los elementos característicos de la materia reivindicada, motivo por el cual la solicitud estudiada carece de nivel inventivo al tenor del artículo 18 de la Decisión 486.

7.2. Sobre la respuesta de la solicitante

En relación con los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

⁵ Remington, Ob. Cit., Pág. 2229 a 2233.

⁶ Idem, Pág. 2229.

⁷ Norris, Ob. Cit.

Página 11 de 15

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

Inicia la solicitante mencionando que “[...] la presente invención se relaciona con un análogo de epotilona (ixabepilona) cuya estructura corresponde a una lactama macrocíclica, es decir un heterociclo basado en nitrógeno, en tanto que las epotilonas A y B del documento D1 (WO 99/42602) son lactonas macrocíclicas, heterociclos basados en oxígeno, es decir, la ixabepilona de la solicitud en estudio y las epotilonas A y B de D1 pertenecen a clases diferentes de compuestos” (respuesta al Oficio No. 11520; Fl. 268) – subrayado original -.

Al respecto, esta Oficina aclara a la solicitante que si bien la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las nuevas formas cristalinas de las epotilonas A y B de D1, consiste en el remplazo del átomo de oxígeno del éster macrocíclico con un grupo NH que forma un lactama macrocíclica, de todas formas estos grupos son bioisósteros, razón por la cual el técnico de nivel medio versado en la materia hubiera considerado el remplazo del oxígeno del éster del macrociclo de D1 con el grupo NH isostérico de D2 para resolver el problema técnico planteado en la presente solicitud.

Así mismo, en cuanto al proceso de obtención de los compuestos de interés, la solicitante argumenta que “el proceso para elaborar la epotilona B descrito en el documento WO 99/42602 difiere significativamente del proceso de hacer ixabepilona cristalina de la presente solicitud. El ejemplo 4 del documento WO 99/42602 (página 40) enseña las etapas de obtener epotilona B cristalina en isopropanol, agitando, filtrando y secando.” Y agrega, “por el contrario, las reivindicaciones de proceso de la solicitud en estudio enseñan un proceso para producir la forma A cristalina con etapas que involucran calentar una suspensión de análogo de ixabepilona en acetil acetato a cierta temperatura, agregar ciclohexano, enfriar hasta la temperatura ambiente para recuperar la forma cristalina, etc. En el documento WO 99/42602 no se enseña ni se revela estas etapas, y por lo tanto, una persona medianamente experta en la materia no se hubiera motivado a modificar las enseñanzas del documento WO 99/42602 para llegar a la presente invención. Se enfatiza que la elección del disolvente es una etapa importante para la exitosa cristalización de la ixabepilona. Debe tenerse en cuenta que la presente solicitud describe un procedimiento para obtener formas cristalinas de ixabepilona con alto rendimiento y pureza” (respuesta al Oficio No. 11520; Fl. 268).

En relación con lo anterior, se reitera a la solicitante que D1 sí enseña un proceso para producir una forma cristalina de epotilona que consiste en la recrystalización de las epotilonas A y B (pág. 14; Fl. 213) y se realiza en disolventes o mezclas de disolventes apropiados (pág. 27, primer párrafo; Fl. 217), que consisten en:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

- Solución de la forma A (pág. 11; 212)
- Adicionar acetato de etilo (pág. 11; 212)
- Mezclas de éster/hidrocarburos o alcoholes, especialmente acetato de etilo o isopropilotolueno (pág. 9; 212). Preferentemente se usa el acetato de etilo para preparar los cristales de epotilona A y B.

Así mismo, se debe tener en cuenta que el documento D1, al mencionar el término "recristalización" implícitamente está mencionando un proceso que comprenden los pasos habituales de: (i) disolver la sustancia en un solvente en caliente; (ii) filtrar la solución caliente para quitar impurezas insolubles; (iii) dejar enfriar la solución; (iv) separación del cristal y secar. Este procedimiento es ampliamente conocido por la persona del oficio normalmente versada en la materia y se puede corroborar en libros tales como: "Remington Farmacia" (1995), "Experimental organic chemistry" de Norris (1924) o "Experimental organic chemistry" de Krubsack (1973).

En consecuencia, para el técnico de nivel medio versado en la materia era obvio emplear las enseñanzas de D1 y sus conocimientos sobre el tema, para preparar cristales de epotilona A y B de la presente solicitud.

Por otra parte, la solicitante sostiene que *"presume entonces el examinador que ya se conocían formas cristalinas del análogo de epotilona, y citamos que presume pues ninguno de los documentos señalados como anterioridad describen formas cristalinas señalando únicamente la forma amorfa. Y esta es básicamente la razón por la cual el documento WO 99/02514, no es un documento relevante para la presente solicitud, lo cual ya había sido reconocido por su Despacho ya que dicho documento no enseña ninguna de las limitaciones descritas en el nuevo pliego reivindicatorio [...]"* (respuesta al Oficio No. 11520; Fl. 271).

Al respecto, se advierte a la solicitante que D1 mencionaba previamente formas cristalinas A y B de epotilona (págs. 1, 2, 4, 11, 14; 17, 18, 19, 27; Fls. 208 a 217) y D2 mencionaba el compuesto de fórmula I de la presente solicitud (pág. 48; Fl. 182), por lo cual el técnico de nivel medio versado en la materia estaría en capacidad de obtener formas cristalinas del compuesto de la presente solicitud. De igual manera, si bien D1 revela formas farmacéuticas de otros tipos de epotilona a los de interés de la presente solicitud, de todas maneras la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico objetivo de la solicitud, puede darse cuenta que a partir de D1 y D2, los polimorfos reclamados en la presente solicitud tienen la misma actividad de los compuestos de tales documentos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79 5 4 0

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

De otro lado, en relación con los datos comparativos que presentó en su momento la solicitante afirma que *"los datos muestran que la forma A es termodinámicamente más estable como lo evidencia el mayor calor de solución (20,6 KJ/mol), menor solubilidad en agua y solución de polisorbato y mayor densidad cristalina comparado con la forma B. Adicionalmente, como se argumentó en la anterior respuesta no es procedente aportar datos comparativos entre la solicitud en estudio y el documento WO 99/42602 toda vez que la estructura de los compuestos es diferente, así como sus procesos. Por tal motivo es que se presentaron datos comparativos de estabilidad entre el cristal de la presente invención y la forma amorfa de los mismos cristales, antecedente directo del proceso inventivo, en la tabla N° 1 se demostró la actividad superior inesperada de la forma cristalina de ixabepilona reclamada por la presente invención con respecto a la forma amorfa"* (respuesta al Oficio No. 11520; Fl. 272) – subrayado original –.

Frente a lo anterior, esta Oficina determina que los datos comparativos aportados en el escrito del 17 de febrero de 2011 (tabla 1; Fl. 231) en donde se compara el porcentaje de impurezas de la forma cristalina de ixabepilona reclamada por la presente invención con respecto a la forma amorfa y que, al cabo de 52 semanas, el porcentaje de impurezas totales aumentó para la forma amorfa y para la forma cristalina se mantuvo en 0,7%, eran de esperarse, puesto que se trata de una recristalización que, como es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, busca purificar las formas amorfas de los compuestos, es decir, disminuir el porcentaje de impurezas. En consecuencia, la presente solicitud resulta obvia para la persona del oficio normalmente versada en la materia.

Adicionalmente, el documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas de la epotilona haciendo una recristalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación y que la persona del oficio normalmente versada en la materia conoce. (págs. 1, 2, 4, 11, 14, 17, 18, 19, 27; Fls. 208 a 217)

Por último, la solicitante cita jurisprudencia de Consejo de Estado en donde, después de revisar y analizar los argumentos y pruebas del proceso de una demanda de nulidad por negación de una invención relacionada con polimorfos, ordena a la Superintendencia conceder la patente (respuesta al Oficio No. 11520; Fl. 273 y 274).

Frente a la anterior afirmación, se advierte a la solicitante que depende de cada caso específico el otorgar o no el privilegio de patente, en el caso en particular al que se refiere la solicitante el tema o el objeto era una sal de un compuesto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 79540

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/03-011545

conocido como lo es la ziprasidona, por lo cual no es comparable con lo que se reclama en la presente solicitud que son formas cristalinas de epotilona.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "POLIMORFOS DE UN ANÁLOGO DE EPOTILONA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordoñez, en su calidad de apoderado de la sociedad BRISTOL – MYERS SQUIBB COMPANY, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE 30 DIC. 2011
Dada en Bogotá D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
Av. 82 No 10-62 Piso 6
Bogotá D.C.

Elaboró: Andrés Casas Santofimio. 
Revisó: Doris Polo Córdoba. 
Revisó: José Luis Salazar López. 
Aprobó: José Luis Londoño Fernández. 