

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISI3N DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogot4, D.C.,

Abogado
RAMIRO CASTRO DUQUE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-011545- -00006-0000
Fecha: 2008-06-19 12:52:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicaci3n	03 - 011545
	Tr4mite	002
	Evento	001
	Actuaci3n	430
	Oficio	8135
	Folios	16

Patente de Invenci3n	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
V4a Nacional	☐		
V4a PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/US01/24540		
Fecha de Presentaci3n Internal.	Agosto 01 de 2001		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el art4culo 45 de la Decisi3n 486 de la Comisi3n de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

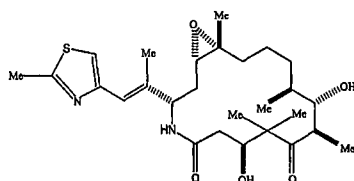
- 1.1. Descripci3n: Folios: 05 a 30 (como se radic3 inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 31 a 37 (como se radic3 inicialmente)
- 1.3. Prioridad: US 60/225,590 del 16 de Agosto de 2000

2. Objeto de la invenci3n

- T4tulo: "POLIMORFOS DE UN ANALOGO DE EPOTILONA".

El objeto de la presente solicitud de patente de invenci3n consiste en:

- **Reivindicaciones** de la 1 a la 6: Un polimorfo cristalino de un an4logo de epotilona de forma A y representado por la f3rmula:



I

- **Reivindicaciones de la 7 a la 10:** Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma A del análogo de epotilona
- **Reivindicaciones de la 11 a la 13:** Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma B del análogo de epotilona
- **Reivindicaciones de la 14 a la 17:** Una composición farmacéutica
- **Reivindicaciones de la 18 a la 21:** Un método de tratamiento

El **problema planteado en la presente solicitud es**, la necesidad de encontrar polimorfos análogos de la epotilona, los cuales presenten propiedades particularmente ventajosas y puedan ejercer efectos estabilizantes de microtúbulos y consecuentemente actividad citotóxica contra células que proliferan rápidamente.

Para **resolver este problema técnico, la solicitud en estudio** proporciona polimorfos cristalinos de formas A y B análogos de la epotilona.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/7048**.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a que:

- Teniendo en cuenta la definición de la materia que realiza el solicitante en el capítulo descriptivo, acerca del método para preparar los polimorfos cristalinos de un análogo de la epotilona, se encuentran dos (2) ejemplos en los que no se observa ningún efecto inesperado o adicional, que no sea conocido por el experto en la materia ni la ventaja sobre los métodos generales de recristalización ya divulgados.
- No se encuentran en el capítulo descriptivo, datos comparativos con el estado del arte previo, que indiquen realmente el salto inventivo obtenido con dichos compuestos.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- En la **Reivindicación 1:** en esta se dice en el folio 032 "Forma caracterizada por:" a que forma se refiere; ya que no es claro.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- En la **Reivindicación 1**: en esta se dice en el folio 032 "Forma caracterizada por:" a que forma se refiere; ya que no es claro.
- La **Reivindicación 3**: aquí se esta caracterizando un polimorfo cristalino por sus propiedades del estado fisicoquímicas más no por sus atributos estructurales.
- Las **Reivindicaciones** de la **1** a la **6**: La definición del polimorfo cristalino de un análogo de epotilona se ha dado por los resultados a alcanzar y no por características técnicas propias del compuesto; por tanto las mismas carecen de claridad y concisión.
- En las **Reivindicaciones 1, 2, 7, de la 9 a la 13**: las palabras y/o expresiones: "aproximadamente iguales", "sustancialmente", "desde alrededor", "se calienta a una cantidad de 75°C", "dicha cantidad de ciclohexano", "manteniendo la solución a temperatura"; estos términos son vagos e indefinidos y los mismos no tienen un significado reconocido; por tanto no permiten delimitar allí la materia a proteger ni la definen de manera inequívoca.

Por lo anteriormente expuesto, es preciso requerir al interesado para que señale el verdadero alcance de su invención, a través del capítulo reivindicatorio.

4. **Excepción a la patentabilidad** (artículo 20 D486 literal d)

Las **Reivindicaciones** de la **18** a la **21** reclaman Método de Tratamiento, y de acuerdo con la legislación Colombiana, éste No se considera para protección por patente.

5. **Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: **Agosto 16 de 2000**

Teniendo en cuenta la fecha indicada se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud; **aclarando, que esta búsqueda se realizó únicamente para aquellas partes que parecen ser claras y/o concisas:**

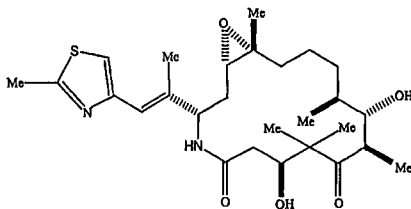
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 99/42602	FERMENTATIVE PREPARATION PROCESS FOR CYTOSTATICS AND CRYSTAL FORMS THEREOF	Agosto 26 de 1999

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (artículo 16 D486)

La Novedad se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

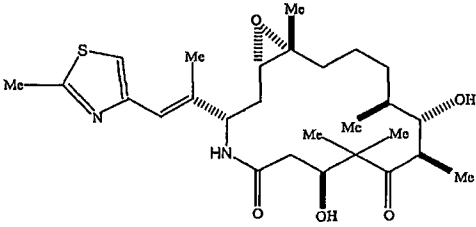
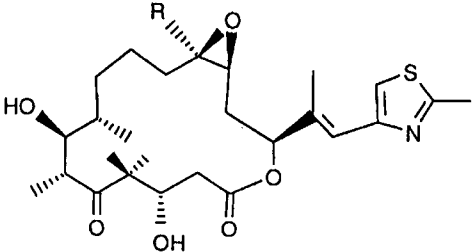
- **Reivindicaciones de la 1 a la 6:** Un polimorfo cristalino de un análogo de epotilona de forma A y representado por la fórmula:



I

- **Reivindicaciones de la 14 a la 17:** Una composición farmacéutica

El polimorfo cristalino de un análogo de epotilona se encuentra ampliamente divulgado en la publicación **WO 99/42602**, como a continuación se evidencia:

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-011545	D1 = WO 99/42602
1. Un polimorfo cristalino de un análogo de epotilona de forma A y representado por la fórmula:  I	1. Formas cristalinas de A y B de epotilonas, de fórmula:  En que R, cuando es: H: es la forma cristalina A CH3: es la forma cristalina B Págs. 1, 2 y 17 del Documento.
2. Una composición farmacéutica, en donde dicho polimorfo cristalina es de forma A y B	2. Una composición farmacéutica, en donde dicho polimorfo cristalina es de forma A y B, para soluciones en infusión. Pág. 24 del Documento.

Teniendo en cuenta el objeto de la invención y la materia descrita en la anterioridad **D1**, esta dependencia se permite señalar que existe afectación al requisito de Novedad, ya que resulta idéntico al publicado en el estado de la técnica. Es decir que el polimorfo cristalino de un análogo de epotilona de forma A y la composición farmacéutica como tal, no son nuevos; ya que en el estado de la técnica ya se encuentran revelados.

En el ámbito de la química se conoce que los compuestos orgánicos en estado sólido presentan polimorfismo; dicho fenómeno se da de manera espontánea, por el mero hecho de cambiarle: el solvente, la temperatura, o la velocidad de cristalización, la presión. Se da espontáneamente por ser una tendencia natural de las sustancias orgánicas a cristalizarse en diferentes agrupaciones moleculares o estados cristalinos y por ser una habilidad intrínseca de las sustancias. Las diferentes agrupaciones o estados cristalinos de las sustancias tienen exactamente las mismas propiedades en los estados líquido y gaseoso, solamente en estado sólido, difieren sus propiedades morfológicas; por ejemplo una forma de entrega del principio activo como lo es una solución inyectable (ampolla) la cual se encuentra en estado líquido, allí ya no existen cristales sino moléculas individuales, lo cual para el polimorfo que presenta la solicitud no aplicaría esta forma de entrega. Además, un compuesto puede producir cristales con diferente morfología (hábitos cristalinos).

En cualquier polimorfo la estructura química molecular original no cambia, sino que presenta una acomodación diversa de su unidad repetitiva en el espacio, que le confiere una forma cristalina diferente; siendo claro además que los polimorfos se manifiesten bajo alguno de los siete sistemas cristalinos, por lo tanto un polimorfo no puede decirse que es nuevo, a menos que éste de origen a un sistema cristalino distinto. De allí que cuando se habla de polimorfos de una molécula solo se enumeran por formas A, B etc., Nunca un polimorfo se designa con un nuevo nombre químico, puesto que se trata de la sustancia conocida, y además el cristal nunca produce el efecto farmacológico, lo hace la molécula individual.

De igual manera cuando se obtienen valores de difracción de RX diferentes entre dos polimorfos, dicha diferencia no implica la existencia de ventajas técnicas de uno frente al otro, en especial en materia de disolución.; aún si existieran diferencias en materia de disolución entre polimorfos, es un hecho que la ventaja en este campo la tienen las formas amorfas, lo cual demuestra la obtención de formas "cristalinas" y caracterizadas por difracción de RX no resuelven problema técnico alguno.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y lo encontrado en el estado de la técnica.

- **Reivindicaciones de la 7 a la 10:** Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma A del análogo de epotilona
- **Reivindicaciones de la 11 a la 13:** Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma B del análogo de epotilona

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 03-011545	D1 = WO 99/42602
<u>Reivindicaciones de la 7 a la 10:</u> Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma A del análogo de epotilona de fórmula (I), que comprende: • Calentar el precipitado del análogo de la epotilona • Adicionarle Acetato de etilo y calentar a 75°C, por una hora • Adicionarle ciclohexano • Enfriar mezcla a temperatura ambiente, agitando de manera permanente • Enfriar la mezcla a 5°C por dos horas • Recuperar la forma cristalina A <u>Reivindicaciones de la 11 a la 13:</u> Un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma B del análogo de epotilona de fórmula (I), que comprende: • Calentar el precipitado del análogo de la epotilona • Adicionarle Acetato de etilo y calentar a 75°C a 80°C, por una hora • Reducir la temperatura a – 10°C durante una hora • Adicionarle ciclohexano • Mantener la mezcla resultante a – 10°C por dos horas • Recuperar la forma cristalina B	La recrystalización de las epotilonas A y/o B se realiza: En disolventes o mezclas de disolventes apropiados, que consisten en: • Esteres • Mezclas de ester/hidrocarburos o • Alcoholes, especialmente Acetato de etilo o isopropilo:tolueno 1:10 a 10:1 Preferentemente se usa el Acetato de etilo para preparar los cristales de epotilona A y B. Págs. 1, 2, 10, 17, 19, 24 y 25 del Documento

Proceso para producir polimorfos cristalinos análogos de epotilona de forma A y forma B:

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma A del análogo de epotilona y un proceso para producir un polimorfo cristalino que es forma B del análogo de epotilona; el **documento del estado de la técnica más cercano** es D1, ya que divulga como se realiza el proceso de recrystalización para obtener los cristales de epotilona A y epotilona B; las cuales son una nueva clase de ingredientes activos citotóxicos y se usan como estabilizantes de microtúbulos.

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en ésta, en el proceso de preparación detalla las condiciones de temperatura; mientras que D1 no indica las condiciones de temperatura a la cual se realiza el proceso de recrystalización. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado**, que demuestre que el proceso para obtener los derivados de la epotilona de la solicitud, de forma A y de forma B; ya que para una persona normalmente versada en la materia es de normal practica disponer de diversas condiciones de solvente, tiempo, temperaturas, velocidades de agitación, velocidad de secado, etc. para inducir a la formación de diferentes hábitos cristalinos de un mismo compuesto químico, después de su síntesis, eso se conoce en el arte como recrystalizaciones.

Ya que **no hay un efecto técnico apreciable** ni datos en la memoria descriptiva que así lo confirmen; el **Problema Técnico Objetivo** fundamental de la Invención **no puede definirse**, en la necesidad de encontrar polimorfos

análogos de la epotilona, los cuales presenten propiedades particularmente ventajosas y puedan ejercer efectos estabilizantes de microtúbulos y consecuentemente actividad citotóxica contra células que proliferan rápidamente; ya que este **sería solucionado fácilmente por el experto en la materia** toda vez que para éste, basándose en este documento y en los fundamentos de la química orgánica, se sabe que los análogos de la epotilona de forma A y de forma B pueden prepararse mediante métodos convencionales por cualquier proceso conocido en el estado del arte y en su conocimiento básico hubiese llegado a obtener los polimorfos cristalinos análogos de la epotilona de forma A y de forma B correspondientes a ésta solicitud; de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva**.

Como resultado de lo anterior se considera que, el **procedimiento para preparar polimorfos cristalinos análogos de epotilona de forma A y forma B, Carece de Nivel Inventivo**; ya que es **alternativo** a los previamente conocidos en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 99/42602	De la 1 a la 13	Novedad y Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 JUN. 2003

CONCEPTO TÉCNICO No. 1250

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202080