

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
ÁLVARO CORREA ORDOÑEZ
(Apoderado)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-011545- -00012-0000
Fecha: 2011-07-21 14:41:52 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO Radicación 03011545
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 11520
 Folios 012

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap.I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/US01/24540
Fecha de Presentación Internacional 1-08-2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

- 1.1. Descripción: (Folios: 5 a 30) como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 21 (Folios: 31 a 37), modificadas 1 a 16 (Folios: 153 a 158). Modificadas 1 a 16 (folios: 153 a 158). Modificadas: 1 a 15 (folios: 198 a 206). Modificadas 1 a 13 (folios: 233 a 241).
- 1.3. Rta. del Solicitante: Folios: 135 a 180; 190 a 206; 224 a 249.
- 1.4. Prioridad: 16 de Agosto de 2000, US 60/225590.

2. Análisis de la Prioridad:

La prioridad de la presente solicitud corresponde al objeto reivindicado.

3. Objeto de la invención:

La presente solicitud se titula: "Polimorfos de un análogo de epotilona".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de encontrar polimorfos análogos de la epotilona de formas A y B, y puedan ejercer efectos estabilizantes de microtúbulos 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.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/7048.

4. **Análisis de la(s) Oposición(es):** *(artículo 43 D. 486)*

No se presentaron oposiciones al objeto reivindicado.

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 16-08-2000.

Teniendo en cuenta la fecha indicada, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se encontró como anterioridades que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 99/42602	Fermentative preparation process for cytostatics and crystal forms thereof	26 de agosto de 1999
D2	WO 99/02514	Epothilone derivatives	21 de enero de 1999

D1 se refiere a procesos de preparación para producir epotilonas a escala industrial; además, relaciona nuevas formas cristalinas de las epotilonas tanto la A como la B (pág. 1, 17, 19). D2 se relaciona con derivados de epotilona para el tratamiento del cáncer y sus composiciones farmacéuticas (Pág. 1, 8 a 12).

6. **Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

6.1. Nivel inventivo *(artículo 18 D486)*

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).

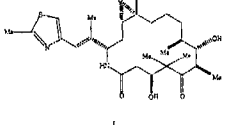
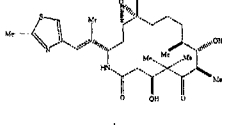
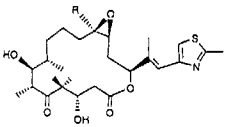
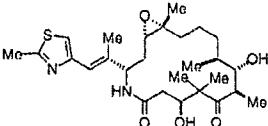
Un polimorfo cristalino de un análogo de epotilona, que comprende la forma B (Reivindicación 4).

La anterioridad WO 99/42602 (folios: 208 a 217) menciona un proceso para la producción de epotilonas, un proceso para separar epotilonas A y B; también se refiere a nuevas formas cristalinas de epotilonas, especialmente de la epotilona B (ver resumen, página 1, párrafo 1, folios: 208 y 209). En la página 11 de este documento se observa la obtención de cristales de epotilona A y de epotilona B (ver folio: 212) y en la página 17 se enseña que la invención de esta anterioridad se refiere a formas cristalinas de la epotilona B, especialmente como una modificación B y en particular descrita como una modificación A. Allí se pueden apreciar los resultados de difracción de rayos X de las formas cristalinas A y B.

El documento WO 99/02514 (folios: 181 a 183) se refiere a derivados de epotilona, a procedimientos para la preparación de sus derivados y composiciones que los

contienen. Específicamente, el ejemplo 3 (página 48, folio: 182) enseña 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.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características técnicas esenciales	D1= WO 99/42602	D2= 99/02514
1. Polimorfo cristalino de un análogo de epotilona representado por la fórmula  Que comprende la forma A caracterizada por: • Parámetros de célula unitaria • Punto de fusión • Difracción de rayos X en polvo 4. Un polimorfo cristalino de un análogo de epotilona representado por la fórmula  que comprende la forma B, caracterizado por: • Parámetros de célula unitaria • Punto de fusión • Difracción de rayos X en polvo	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) 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	Derivados de epotilonas de fórmula: 

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 reemplazo del átomo de oxígeno del éster macrocíclico con un grupo NH que forma un lactama macrocíclica. La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y los derivados de 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.

De otro lado, como es sabido por la persona medianamente versada en la materia, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorpora los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y 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 dosificación¹.

Hay que 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 que se requiera y a una temperatura dada.

1 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

Puesto que no hay datos comparativos con las formas cristalinas de epotilonas A y B de D1 y frente al compuesto de D2, la presente solicitud es obvia porque la persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema técnico de la necesidad de encontrar polimorfos análogos de la epotilona de formas A y B alternativos a los divulgados, 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 D1 y D2.

Asimismo, la persona medianamente versada en la materia pudo haber considerado el reemplazo del oxígeno del éster del macrociclo de D1 con el grupo NH isostérico de D2 para resolver el problema técnico. En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las formas cristalinas de epotilona en sus formas A y B reivindicadas en relación con los polimorfos y compuesto del arte anterior, el problema técnico es obvio a la luz de D1 y D2.

La(s) reivindicación(es) 1 a 6, 10 a 13 de esta solicitud no menciona(n) una característica que conceda un efecto inesperado o especial a los polimorfos cristalinos de epotilona de las formas A y B, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios(as) para una persona versada en la materia.

Además, puesto que D1 divulgaba previamente formas cristalinas A y B de epotilona (folios: 208 a 217) y D2 mencionaba el compuesto de fórmula I de la presente solicitud, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograría el objeto de esta solicitud polimorfos cristalinos de epotilona que comprenden la forma A y la forma B; de manera que para una persona medianamente versada en la materia sería obvio tener en cuenta estos documentos. Por lo cual la presente solicitud no tiene Nivel Inventivo.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 7 a 9 (folios: 239 a 240) que se relacionan con un proceso para producir un polimorfo cristalino que es la forma A del análogo de epotilona representado por la fórmula I de las reivindicaciones 1 a 3, la anterioridad D1 menciona un proceso similar para producir una forma cristalina de epotilona que consiste en la recristalización de las epotilonas A y B (ver página 14) y se realiza en disolventes o mezclas de disolventes apropiados (pág. 27, primer párrafo), que consisten en:

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

Características técnicas esenciales	D1= WO 99/42602
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 •Enfriar la mezcla a 5°C durante 2 horas •Recuperar la forma A cristalina	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 o isopropilo:tolueno Preferentemente se usa el acetato de etilo para preparar los cristales de epotilona A y B.
8. 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.	
9. 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.

Vale la pena anotar que es sabido por una persona medianamente versada en la materia que cuando se ha determinado que un fármaco existe en 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 cristal¹.

De igual manera 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 temperatura¹, que a veces puede ser cercano a la temperatura ambiente, otras veces, temperaturas superiores a los 30 o 40°C.

Así entonces, era obvio para la persona medianamente versada en la materia

1 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 2229, 2233.

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.

10. **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	1 a 13	Nivel Inventivo
D2	WO 99/02514	1 a 6, 10 a 13	Nivel Inventivo

11. **Respuesta a los argumentos del señor solicitante**

El señor solicitante argumenta lo siguiente: "... 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 D2 (WO 99/42602) son lactonas macrocíclicas es decir heterociclos basados en oxígeno... Las diferencias de comportamiento entre heterociclos basados en nitrógeno frente al comportamiento de heterociclos basados en oxígeno se halla ampliamente documentado y permite afirmar que el comportamiento y reactividad de las dos sustancias es inequívocamente diferente..." (Folios: 226 y 227).

En efecto, las epotilonas reveladas en el documento WO 99/42602 guardan una diferencia estructural frente a las epotilonas de la presente solicitud; las del documento de la referencia tienen un oxígeno de éster y las epotilonas de la presente solicitud tienen un grupo NH formando una lactama. No obstante, el grupo NH en este caso es un bioisómero por lo cual el compuesto tiene un comportamiento similar al compuesto del documento WO 99/42602 en cuanto a actividad farmacológica, y ello se evidencia en la página 1, párrafo 1, folio: 209 del documento WO. Debido a que no hay un efecto inesperado por este cambio en la estructura de las epotilonas, se puede decir que la solución al problema técnico planteado se deriva evidentemente de las enseñanzas de D1 -WO 99/42602- en combinación con D2 que enseña el compuesto de fórmula I de la solicitud en estudio. Ambos documentos revelan que los compuestos se emplean para el tratamiento del cáncer.

En cuanto al proceso de obtención de las formas cristalinas, el señor solicitante señala lo siguiente: "... el proceso del documento D2 (WO 99/42602) es un proceso fermentativo/biotecnológico en el cual el medio de cultivo comprende la utilización de microorganismos tales como *Sorangium cellulosum*, para la producción a escala industrial de epotilonas... ver D2 página 1 y reivindicaciones. Las epotilonas... A y B de D2 son productos que existen naturalmente que pueden obtenerse industrialmente de la fermentación de cultivos de microorganismos..." (Folio: 228).

La anterioridad D1, WO 99/42602 sí enseña un proceso para producir una forma cristalina de epotilona que consiste en la recrystalización de las epotilonas A y B (ver página 14) y se realiza en disolventes o mezclas de disolventes apropiados (pág. 27, primer párrafo), que consisten en:

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

Es conocido por una persona medianamente versada en la materia que cuando se ha determinado que un fármaco existe en 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 cristal; asimismo, es sabido que para obtener una forma cristalina de un compuesto se parte de un núcleo (o semilla) 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 temperatura. Esta información general de cristalografía y procedimientos de obtención se puede constatar en “Remington Farmacia” (folios: 250 a 254).

Con respecto a los datos comparativos que sustentan el nivel inventivo, el señor solicitante indica lo siguiente: “... el solicitante presenta datos comparativos que demuestran la actividad superior inesperada de la forma cristalina de ixabepilona reclamada por la presente invención con respecto a la forma amorfa... Como se ilustra en la tabla 1, la forma cristalina de ixabepilona es... más estable que su forma amorfa... las impurezas totales iniciales de la forma cristalina y la forma amorfa se determinaron al mismo tiempo, 0,7%... Este comportamiento de mayor estabilidad de la forma cristalina es una ventaja técnica en el manejo de la sustancia y su aplicabilidad industrial...” (Folios: 230 a 232).

Los datos presentados en la tabla 1 reflejan lo esperado para una forma cristalina, que es mejorar condiciones de estabilidad de un compuesto, por lo tanto, no hay un efecto técnico sorprendente o inesperado. Es de anotar que a pesar de los datos que revela el señor solicitante de mejorar la estabilidad del compuesto I mediante una forma polimórfica, en el folio: 11, párrafo 2 de la descripción de la presente solicitud se enseña que los polimorfos de interés se administran preferiblemente en forma parenteral, lo cual no puede considerarse ventajoso e iría en contravía con la mayor estabilidad que se muestra en la tabla 1 y no se puede considerar como una mejora técnica.

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 la 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P)
Con asignación de funciones de la
Dirección de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 22 JUL 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 2140	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
----------------------------------	--

Revisado por: Consuelo Leguizamón L 