

COH-14
28-11-2011
H: 16-37:46

EXPERIMENTAL ORGANIC CHEMISTRY

BY

JAMES F. NORRIS

Professor of Organic Chemistry, Massachusetts Institute of Technology; Author of "The Principles of Organic Chemistry," "A Textbook of Inorganic Chemistry for Colleges," and Joint Author of "Laboratory Exercises in Inorganic Chemistry"

SECOND EDITION

SECOND IMPRESSION

TOTAL ISSUE, 38,000

McGRAW-HILL BOOK COMPANY, INC.

NEW YORK: 370 SEVENTH AVENUE

LONDON: 6 & 8 BOUVERIE ST., E. C. 4

1924

LABORATORY METHODS

3

prepared. In this case the test of the skill with which the preparation is carried out is determined by this fact; the percentage yield should be calculated, accordingly, from the weight of iodine used.

3. Integrity in Laboratory Work.—The student should record in his notebook his own observations only, and the results he has obtained himself, unless there is a definite statement to the contrary. If a student has carried out an experiment along with another student a statement to this effect should be put into the notes.

4. Cautions in Regard to Laboratory Work.—A student uses in laboratory work in organic chemistry inflammable liquids and substances like sodium and phosphorus which have to be handled with great care. Unless care is exercised fires may happen. The laboratory should be provided with buckets of sand and a fire-extinguisher. A heavy woolen blanket should be near at hand to be used in case the clothing catches fire.

Inflammable liquids such as ether, alcohol, and benzene should not be poured into the jars provided for acids.

Only cold solutions should be extracted with ether, and the process should be carried out at least twelve feet from a flame.

When carrying out a reaction in a test-tube, care should be taken to hold the tube in such a position that if the contents are violently thrown out, they will not come in contact with the experimenter or any one in the neighborhood. If the odor of a substance in the tube is to be noted, do not look down into the tube. If this is done and a violent reaction takes place suddenly, the material in the tube may be thrown into the eye.

CRYSTALLIZATION

5. When an organic compound has been prepared it must be purified from the by-products which are formed at the same time. In the case of solid substances crystallization is ordinarily used for this purpose, although with certain compounds purification can be more readily effected by sublimation or distillation, processes which are described below.

Choice of Solvent.—The separation of two substances by means of crystallization is based on the fact that they are present in the mixture to be separated into its constituents in different amounts, or on the fact that the two substances possess different

solubilities in the liquid used as a solvent. When it is desired to purify a substance by crystallization a solvent should be selected, if possible, in which the impurity is readily soluble, and in which the substance sought is more or less difficultly soluble. Purification is effected most easily when the substance to be purified is appreciably soluble in the hot solvent, and much less soluble in it when cold. If the two conditions stated above can be combined—and this is possible in many cases—purification is readily accomplished.

The solvents most commonly used in crystallization are water, alcohol, ether, benzene, petroleum-ether, ligroin, carbon-bisulphide, chloroform, acetone, and glacial acetic acid. In certain cases hydrochloric acid, carbon tetrachloride, ethyl acetate, toluene, and nitrobenzene have been found of particular value as solvents.

In order to crystallize a compound the solubility of which is not known, preliminary tests should be made with the solvents enumerated above; about 0.1 gram or less of the substance should be used in each test. The solid is placed in a small test-tube, and the solvent is added a drop at a time and the tube is shaken. After the addition of about 1 cc. of the liquid, if the substance has not dissolved, the tube should be heated until the liquid boils. If the substance does not dissolve, more liquid should be added in small quantities until solution occurs. If a very large amount of the liquid is required for solution, or the substance proves insoluble, another solvent must be used. When solution takes place the tube is cooled by running water. If the substance separates, it is redissolved by heating, and the contents set aside to cool slowly, when crystals will probably form.

If the substance does not separate to a considerable degree when the hot solution is cooled, similar tests should be made with other liquids. If none of the solvents can be used in this way, either the substance must be obtained by spontaneous evaporation, or a mixture of liquids must be used—a method described below.

If the compound is to be crystallized by spontaneous evaporation, cold saturated solutions, prepared by dissolving about 0.1 gram or less of the substance in a number of solvents, are poured onto watch-glasses and left to evaporate slowly.

6. Some substances form solutions from which the first crystals separate with difficulty. In such cases the solution is "seeded" by adding a trace of the solid substance; a piece the size of the bead of a small pin is sufficient. Crystallization of such substances can often be brought about by scratching with a glass rod the side of the vessel containing the solution; the rough surface so formed assists materially in the formation of the first crystal, after which crystallization proceeds readily.

The liquid finally selected for the solvent should be one which yields well-formed crystals, and does not evaporate too slowly.

7. **Use of Freezing Mixtures in Crystallization.**—It often happens that substances which do not separate from their hot solutions when the latter are cooled with water, crystallize out well when the solutions are allowed to stand for some time in a freezing mixture. For this purpose, a mixture consisting of equal weights of sodium chloride and *finely divided* ice or snow, is commonly used; with snow, a temperature of -17° is obtained. A mixture of equal weights of crystallized calcium chloride and snow gives the temperature -48° . A convenient freezing mixture is made by covering finely divided ice with commercial concentrated hydrochloric acid.

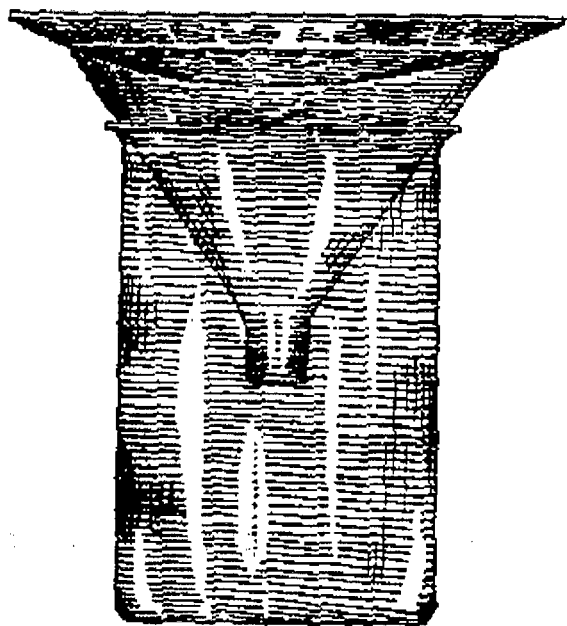
8. **Preparation of Crystals.**—When a satisfactory solvent has been selected, the material to be crystallized is placed in a beaker and covered with the liquid. The mixture is heated to boiling over a free flame or on a steam-bath if the solvent used is inflammable. It is essential to avoid the presence of a free flame when alcohol, benzene, ether, or petroleum ether are used as solvents. The beaker is covered with a watch-glass, and the solvent is added in small portions at a time until the substance to be crystallized has passed into solution. It may happen that a small amount of a difficultly soluble impurity is present; in this case it is not advisable to add enough solvent to dissolve the impurity.

When the substance to be crystallized has been dissolved, the solution is filtered while hot through a fluted filter-paper into a beaker. Crystallizing dishes should not be used. If the substance crystallizes out during the filtration, either a hot-water funnel can be used, or enough of the solvent can be added to

6 *EXPERIMENTAL ORGANIC CHEMISTRY*

prevent crystallization. In the latter case, and whenever an excess of solvent has been used, it is advisable to concentrate the solution to crystallization after filtration.

9. The solution is evaporated to crystallization by boiling it gently. Tests are made from time to time to determine whether crystals will form when the solution cools. This can be readily done by placing a glass rod in the hot solution and then withdrawing it; if crystals appear when the drop of the liquid which adheres to the rod cools, the solution should be set aside and



covered with a watch-glass or filter-paper. If crystals are not formed, the evaporation should be carried further.

A hot-water funnel is at times very useful if crystals form during the filtration. It consists of a funnel surrounded by a metal jacket in which is placed water that can be heated to its boiling-point by means of a Bunsen burner. When inflammable liquids are used as solvents, the water should be heated and the burner extin-

guished before filtration. Disregard of this precaution has frequently led to fires.

10. It is advisable to cut off the stems of the funnels to be used in the preparation of organic compounds. This eliminates the clogging of the funnel as the result of crystallization of solids in the stem. It also makes it unnecessary, in most cases, to use filter-stands as the funnel can be supported by the beaker which is to hold the filtrate; if the beaker is too large for this, the funnel can be supported on a clay triangle placed on the beaker. The arrangement represented in Fig. 1 is especially convenient for filtering solutions which deposit crystals on cooling slightly. During filtration the beaker is heated on the steam-bath or over a flame; the vapor which rises heats the funnel. The latter should be covered during filtration with a watch-glass to prevent loss of heat from the liquid that it contains.

11. The Use of a Mixture of Two Liquids as the Solvent in Crystallization.—It is advisable to use as a solvent in purifying a substance a liquid in which the substance is readily soluble when heated and difficultly soluble in the cold. If such a solvent can not be found, a mixture of two miscible liquids is often used—one in which the substance is readily soluble, and one in which it is insoluble or difficultly soluble. In crystallizing a substance in this way it is first treated with the hot liquid which dissolves it; to the solution is then added the second liquid, also hot, until the mixture begins to cloud. A little of the solvent is added to clear up the solution, which is then covered to prevent too rapid evaporation, and the mixture is set aside to crystallize. Pairs of liquids which are valuable for crystallization in this way are alcohol and water, alcohol and benzene, petroleum ether and benzene, and alcohol and carbon disulphide.

12. Separation of Crystals.—The separation of crystals from the mother-liquor is effected by filtration under diminished pressure. A funnel is attached to a filter-bottle by means of a rubber stopper. A perforated plate about 4 cm. in diameter is placed in the funnel and covered with a circular piece of filter-paper the diameter of which is about 6 mm. greater than that of the plate. This paper is moistened with the solvent. The bottle is connected with the suction-pump, and air is drawn through the apparatus. The paper is fitted into place so that it covers the joint between the filter-plate and funnel. If a crust has formed around the beaker at the surface of the liquid from which the crystals to be separated have formed, it should be carefully removed, as it will probably contain some of the impurities present. The remaining solution and crystals are then poured into the funnel, and the suction applied. When all the liquid has been drawn off the solid should be pressed down tightly with a spatula. The connection with the pump is broken, and the solid on the funnel is moistened with some of the pure solvent used for crystallization. The crystals are allowed to absorb the solvent and to stay in contact with it for about half a minute. The suction is then applied and the crystals drained as fully as possible from the liquid. The filter-bottle is again disconnected from the pump, and the crystals covered again with the solvent, and washed as before. Crystals should never be

washed by pouring the solvent over them while the filter-bottle is connected with the pump. If this is done a large amount of liquid is required to wash the crystals, and there is great loss due to the solution of the crystals in the solvent.

When the crystals have been freed by suction as much as possible from the liquid used to wash them, they should be removed to a porous plate and allowed to dry spontaneously in the air.

13. In the preparation of many compounds tarry substances are often obtained along with the compound desired. In this case the crystals first obtained from solution are often mixed with these substances. The tar may be removed by pressing the crystals on a porous plate and allowing them to stand undisturbed for some time. The residue, from which the tar has been largely removed as the result of absorption into the porous plate, is transferred to a clean part of the plate and is moistened with the solvent. The substance is left until the solution of the tarry product clinging to the crystals is absorbed. A second crystallization and treatment with the porous plate generally yields a pure compound.

When the crystals are thoroughly dry a melting-point determination (§49, page 33) should be made; if this is not sharp the substance should be recrystallized.

14. Decolorization of Solutions.—If a substance contains tarry materials which impart to it a color it can be purified usually by boiling a solution of it for some time with bone-black, and filtering the hot solution. The efficiency of the process and the amount of bone-black required are markedly affected by the quality of the latter. As an approximation about 1 gram should be used for a solution of 250 cc. which is moderately colored.

DISTILLATION

15. Liquids are purified by distillation. The form of apparatus ordinarily used is represented in Fig. 2. In setting up the apparatus the details noted below should be considered.

The distilling flask should be supported by a clamp placed above the side-arm, and the condenser by a clamp placed at its middle point. The side-arm of the distilling flask should extend for about one-half its length into the inner tube of the condenser.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación 03011545

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Capítulo I	☐
		Capítulo II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/US01/24540		
Fecha de Presentación Internacional	01/08/2002		

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados:

1.1. <u>Descripción:</u>	Folios: 5 a 30	12/02/2003
1.2. <u>Reivindicaciones:</u>	Folios: 31 a 37	12/02/2003
	Folios: 153 a 158	16/09/2008
	Folios: 198 a 206	4/06/2009
	Folios: 233 a 241	17/03/2011
1.3. <u>Rta del solicitante:</u>	Folios: 135 a 180	16/09/2008
	Folios: 190 a 206	4/06/2009
	Folios: 224 a 249	17/03/2011
	Folios: 264 a 274	28/11/2011
1.4. <u>Prioridad:</u>	US 60/225590	16/08/2000

2. Análisis de la prioridad:

El objeto reivindicado en la presente solicitud corresponde a la prioridad.

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 es 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): (Art. 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 y se encontraron 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 (folios: 208 a 217) 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 (folios: 181 a 183) se relaciona con derivados de epotilona para el tratamiento del cáncer y sus composiciones farmacéuticas (Pág. 1, 8 a 12).

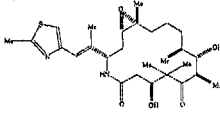
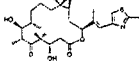
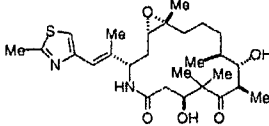
6. Examen de patentabilidad (Art. 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (Art. 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).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características técnicas esenciales	D1= WO 99/42602	D2= 99/02514
Polimorfo cristalino de un análogo de epotilona representado por la fórmula  Que comprende la forma A y B caracterizadas 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: 

- 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 (página 48, folio: 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.

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

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.

- 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 A y B reivindicadas en relación con los polimorfos y compuesto del arte anterior. En el memorial del 17/03/2011 se establece que las formas cristalinas de la presente solicitud tienen una actividad superior y mayor estabilidad que la forma amorfa.

- 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.

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

Los datos comparativos aportados en la fecha 17/03/2011 (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, en donde 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%. No obstante lo anterior, se puede observar que se trata de una recrystalización que, como es sabido, este proceso busca purificar las formas amorfas de los compuestos, es decir, disminuir el porcentaje de impurezas, por lo cual los resultados mostrados en la tabla 1 eran de esperarse y la presente solicitud es obvia porque 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.

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 amorfa, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas de la epotilona, haciendo una recrystalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación².

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

- 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 (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 del oficio normalmente versada 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, 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 (Norris, 1924).

Conclusión:

La reivindicación 1 así como sus dependientes cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

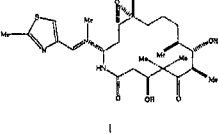
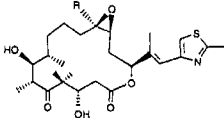
Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 7 a 9 (folios: 239 a 240) que se relacionan con un proceso para producir un polimorfo cristalino que es la forma A del análogo de epotilona representado por la fórmula I de las reivindicaciones 1 a 3, la anterioridad D1 menciona un proceso similar para producir una forma cristalina de epotilona que consiste en la 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.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

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

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 la persona del oficio normalmente 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.

De igual modo, 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

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

pasos: Disolver la sustancia en el solvente al punto de ebullición; filtrar la solución caliente para quitar impurezas insolubles; dejar enfriar la solución; separación del cristal de la solución que es llamada el licor madre; una vez lavado el cristal se deben quitar restos del licor madre; Secar los cristales para quitar los últimos rastros de solvente (Krubsack, 1973 y Norris, 1924).

Así entonces, 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.

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 solicitante:

El señor solicitante resalta 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 D1 (WO 99/42602) son lactonas macrocíclicas... las epotilonas A y B de D1 pertenecen a clases diferentes de compuestos..." (Folios: 268 y 269).

Como se ha explicado en el examen de fondo, 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, de todas maneras estos grupos son bioisómeros por lo que la persona del oficio normalmente 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 planteado en la presente solicitud.

En cuanto al proceso de obtención de los compuestos de interés, el señor solicitante argumenta lo siguiente: "... 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... enseña las etapas de obtener epotilona B cristalina en isopropanol, agitando, filtrando y secando. 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 acetyl acetato a cierta temperatura, agregar ciclohexano, enfriar hasta la temperatura ambiente para recuperar la forma cristalina... 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..." (Folios: 270 y 271).

Nuevamente se reitera que D1 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.

Hay que tener en cuenta que el documento D1 al mencionar el término "recrystalización" implícitamente está mencionando un proceso que comprenden los pasos habituales de: disolver la sustancia en un solvente en caliente; filtrar la solución caliente para quitar impurezas insolubles; dejar enfriar la solución; separación del cristal y secar. Es 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).

Por lo tanto, para una persona del oficio normalmente versada 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.

El señor solicitante afirma lo siguiente: "... 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,... dicho documento no enseña ninguna de las limitaciones descritas en el nuevo pliego reivindicatorio..." (Folio: 271).

El documento WO 99/42602 (D1) mencionaba previamente formas cristalinas A y B de epotilona (folios: 208 a 217) y WO 99/02514 (D2) mencionaba el compuesto de fórmula I de la presente solicitud, por lo cual la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría en capacidad de obtener formas cristalinas del compuesto de la presente solicitud; si bien este documento 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.

En relación con los datos comparativos que presentó en su momento el señor solicitante, afirma: "... 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... 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... se presentaron datos comparativos de estabilidad entre el cristal de la presente invención y la forma amorfa de los mismos cristales... 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..." (Folios: 272 y 273).

Como se mencionó anteriormente, los datos comparativos aportados en la fecha 17/03/2011 (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 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%. De todos modos, los resultados mostrados en la tabla 1 eran de esperarse puesto que se trata de una recrystalización que, como es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, este proceso 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.

Además, el documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas de la epotilona, haciendo una recrystalización 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.

En cuanto a la patentabilidad de polimorfos, el señor solicitante señala lo siguiente: "... traigo a colación la Sentencia 2011/09715, mediante la cual el Consejo de Estado 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..." (Folios: 273 y 274).

Cabe recordar que cada de las actuaciones de la Oficina son independientes y depende de cada caso específico el otorgar o no el privilegio de patente; el caso en particular al que se refiere el señor solicitante el tema o el objeto era una sal de un compuesto 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.

Finalmente, retomando lo dicho por el Consejo de Estado en la sentencia contra las resoluciones 40899 del 30 de noviembre de 2001 y 60 del 14 de enero de 2003, en cuanto a que "... la obtención de cristales es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico y que es tal circunstancia, precisamente, la que le resta total nivel inventivo a la materia reivindicada en la solicitud de la actora, pues los procedimientos para obtener polimorfos son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente usuales para cualquier persona con conocimientos de nivel medio en la materia... no fue demostrada en la etapa administrativa... que los polimorfos... tienen ventajas sorprendentes e inesperadas...", para el presente estudio, si son válidas estas afirmaciones por lo anteriormente expuesto.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** el privilegio solicitado para las reivindicaciones: 1 a 13 (folios: 233 a 241).

Bogotá, D.C., 6 de diciembre de 2011

Elaborado por: Lina Patricia Forero Tobaría

Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 

Registros encontrados: 6							
RADICADO ANTERIOR	CARPETA	AÑO	NUEVO RADICADO	CONTROL	CONSECUTIVO	FECHA	B
03011545-00-00-00	03011545	03	011545	--	00000	2003-02-12 00:00:00	☒
03011545-00-00-00	03011545	03	011545	--	00001	2003-02-12 17:06:37	☒
03011545-00-00-01	03011545	03	011545	--	00002	2003-07-17 10:41:04	☒ B
03011545-00-00-02	03011545	03	011545	--	00003	2003-08-28 16:00:56	☒
03011545-00-00-03	03011545	03	011545	--	00004	2003-08-28 16:02:16	☒
03011545-00-00-04	03011545	03	011545	--	00005	2004-07-19 10:30:57	☒

1 de 1



PROCESO EDM
Control de Ruta

Nombre Proyecto	SIC	Id Agrupamiento	03011045	P. 594
Etapa 1 ALISTAMIENTO		Etapa 2 CONTROL DE CALIDAD ALISTAMIENTO		
Fecha	05-06-07	Fecha		
Operador	ME-MC-MC	Operador		
Etapa 3 SCANNEO		Etapa 4 INDEXACION AUTOMATICA		
Fecha	12-Jun-07	Fecha		
Operador	Edmond	Operador		
Etapa 5 CONTROL DE CALIDAD		Etapa 6 LEGAJADO		
Fecha		Fecha	12/30/07	
Operador		Operador	LL.	
Hojas Recibidas		Hojas Entregadas		