

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-051024- -00008-0000

Fecha 2008-06-06 17.06.00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios. 14

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comerc
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04051024
Asunto : Solicitud de patente para: **PROCESO PARA LA REACCIÓN DE ALCALOIDES**
Solicitante : WASSYL NOWICKY
Fecha solicitud: 2004-06-01

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado me refiero al oficio No. 3514 notificado por fijación en lista del 07 de Marzo de 2008.

2. Mediante oficio No. 3514 se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1 Descripción

De acuerdo con el Examinador, dentro de la descripción se encontró falta de sustento debido a: i) la expresión "el producto de reacción es de manejo simple y no presenta reacciones adversas significativas a dosis terapéuticas" no está sustentada y ii) los ejemplos desde el folio 42 al 55 no se encuentran sustentados al no haber datos de los resultados, así como tampoco se realiza comparación respectiva con compuestos iguales o de similar actividad a los ya conocidos en el estado del arte.

La présente invention concerne un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques.

Les nouveaux composés selon l'invention peuvent également être utilisés comme mutagènes et, enfin, comme agents de lutte contre les parasites.

Les dérivés d'acide thiophosphoriques de certains alcaloïdes sous forme des bases libres sont déjà connus. A titre d'exemples de ces dérivés connus, on peut citer le thiophosphorodi-(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide, le thiophosphoro-tri-(N-sanguinarinol)-éthylamide, ainsi que les thiophosphoramides dérivés des alcaloïdes totaux des systèmes condensés d'isoquinoléine du grand chélidoïne.

Tous ces composés possèdent une activité cytostatique ; ils ont cependant l'inconvénient de n'être que très difficilement solubles dans l'eau et qu'ils doivent donc être dissous dans des solvants organiques pour l'utilisation pharmacologique. On peut citer comme particulièrement approprié pour leur dissolution un mélange solvant de 1,5 partie d'eau, 1,5 partie de polyéthylèneglycol de poids moléculaire 400 et 2 parties de diméthylsulfoxyde.

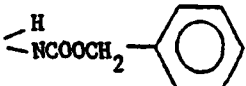
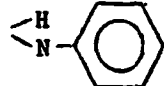
Outre le fait que l'utilisation de l'eau comme solvant, en particulier pour la préparation de solutions injectables, doit toujours être préférée à l'utilisation de solvants organiques pour la même application, on a constaté récemment que le diméthylsulfoxyde, en particulier, n'est pas approprié pour l'utilisation à des fins pharmaceutiques, car il développe des activités toxiques. Il est apparu de façon surprenante que l'on peut facilement transformer les substances actives précitées en une forme soluble dans l'eau sans qu'elles perdent leur activité cytostatique ou qu'il se produise des actions secondaires indésirables, lorsqu'on les transforme en leurs sels d'acides compatibles pour l'utilisation pharmaceutique.

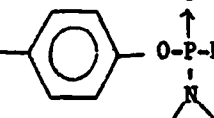
La demanderesse a en outre découvert que pratiquement tous les alcaloïdes se combinent avec les agents carcinostatiques habituels, par exemple agents alkylants, antimétabolites, etc., pour donner des substances définies qui présentent une activité thérapeutique plus élevée et une toxicité notablement plus faible que les substances de départ.

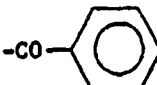
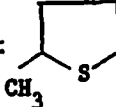
L'invention a donc pour objet un procédé pour la préparation de nouveaux agents carcinostatiques, caractérisé en ce que l'on fait réagir un alcaloïde, qui peut éventuellement avoir lui-même une activité carcinostatique, avec un autre agent carcinostatique, de préférence du groupe des

les atomes de carbone auxquels ils sont liés, forment un groupe benzo ou naphtho, éventuellement totalement ou partiellement hydrogéné, qui peut à son tour être substitué par des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylènedioxy ; R^7 représente H ou O, ou bien le même système cyclique lié par une chaîne $-CH_2-CO-CH_2-$; R^6 est un groupe CH_3 et les liaisons 1, 2 et/ou 7, 8 peuvent être des liaisons doubles ; ou bien R^6 et R^7 pris ensemble avec les atomes de carbone et d'azote auxquels ils sont liés forment un noyau pyrido ou quinolo, éventuellement partiellement hydrogéné, qui peut être substitué à son tour par des restes méthoxy, oxo, méthyle ou méthylènedioxy, la liaison C-N en position 1, 2 pouvant être absente et R^4 et R^5 représenter des atomes d'hydrogène ; $R^8 + R^9$ et $R^{11} + R^{12}$ représentent un reste $-CH_2-CH_2-$ et, lorsque $Y = S$, $X = N$ et $p = 2$, R_2^3 représente un groupe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$; lorsque $Y = S$, $X = N$, $n = 2$,

15 R_2^3 représente $-CH_2-CH_2-$, , , , $(-C_2H_5)_2$,

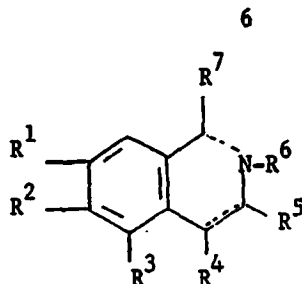
,  ou  ; lorsque $Y = S$, $X = O$,

20 $n = 1$, R^3 est  ; lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 1$, R^3 est

 ; lorsque $Y = O$, $X = N$, $n = 2$, R_2^3 est  ; et, lorsque

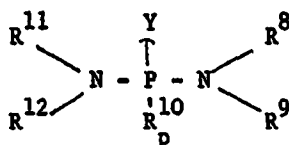
$Y = O$, $X = O$, $n = 1$, R^8 et R^9 représentent chacun un groupe $-CH_2-CH_2-Cl$, R^{11} est l'hydrogène et $R^{10} + R^{12}$ représentent un groupe $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-$, lorsque $Y = S$, $X = N$, $p = 1$, R^3 est un groupe $-CH_2-CH_2-$ à l'exception du thiophosphoro-tri-(N-sangurinarinol)-éthylamide base, du thiophosphoro-di-(éthylèneimido)-N-berbérinol-éthylamide base et des dérivés N,N',N''-triéthylènthiophosphoramido bases des alcaloïdes à systèmes condensés isoquinoléine du grand chélidoïne, mais aussi de leurs sels avec des acides acceptables pour l'usage pharmaceutique, ledit procédé étant caractérisé en ce que lorsqu'on fait réagir l'alcaloïde de formule générale :

121
121



(II)

- 5 dans laquelle les substituants R^1 à R^7 sont tels que définis ci-dessus, ou un de ses sels, avec un composé de formule générale :



- 10 dans laquelle X, Y, p et les substituants R^8 à R^{12} sont tels que définis ci-dessus, et éventuellement, on transforme le produit de réaction en son sel.

La salification peut être effectuée avec pratiquement n'importe quel acide non toxique pour l'usage pharmaceutique qui est lui-même bien soluble dans l'eau et donne des sels suffisamment solubles dans l'eau ;
15 pour des raisons économiques, on utilise de préférence l'acide chlorhydrique, avec formation des chlorhydrates correspondants.

Les nouveaux sels de thiophosphoramides d'alcaloïdes obtenus selon l'invention ne se distinguent pas des bases correspondantes par leur
20 activité cytostatique et, par conséquent, pharmacologique ; on peut cependant les doser plus facilement et de manière plus exacte en raison de leur solubilité dans l'eau bien meilleure et l'on n'observe aucun des effets secondaires gênants attribuables aux solvants organiques nécessairement utilisés jusqu'à présent.

25 Parmi les sels d'alcaloïdes de formule (II), on peut également citer les sels, en particulier le chlorhydrate, de la berbérine, de la sanguinarine, et enfin les sels des alcaloïdes du grand chélidoïne.

On met en oeuvre le procédé selon l'invention par réaction des sels d'alcaloïdes avec l'agent cytostatique, avantageusement à température
30 élevée dans un solvant ou mélange solvant ; mais on peut aussi faire réagir d'abord l'alcaloïde base avec le thiophosphoramide, le produit de réaction pouvant ensuite être transformé en sel. La réaction du composé de l'alcaloïde

avec le cytostatique avec l'acide désiré s'effectue avantageusement dans un solvant organique ; après salification, le sel correspondant précipite, ou bien on peut l'extraire dans la solution aqueuse par agitation avec de l'eau ou un acide aqueux dans la solution aqueuse.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

On dissout 160 mg (0,453 millimole) de chélidonine ou 2-méthyl-3'-hydroxy-7,8,6',7'-bis-méthylènedioxy-1,2,3,4,3',4'-hexahydro-
10 (naphto-1',2',3,4-isoquinoléine) (P. 135°C) et 120 mg (0,534 millimole) de thiophosphoramide dans 65 ml de benzène et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les produits de départ
15 non transformés. On obtient 500 mg de thiophosphoro-tri-(N-chélidoninol)-éthylamide sous forme d'une substance cristalline jaune. Rendement 17,86 % en poids (par rapport à la théorie) ; F. 121-123°C.

(3 moles de chélidonine + 1 mole de thiophosphoramide)

Analyse élémentaire :

20 Calculé pour $C_{66}H_{75}N_6O_{18}PS$: C 60,82 H 5,79 N 6,44 P 2,37 S 2,45 %
Trouvé : C 61,14, 61,32 H 5,76, 5,77 N 5,94, 5,83 S 2,39, 1,89 %
P 2,40, 2,29 %

EXEMPLE 2

On dissout 950 mg (2,6 millimoles) de chélérythrine
25 et 120 mg (0,634 millimole) de thiophosphoramide dans 50 ml de chloroforme et on fait bouillir le mélange pendant 2 h dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. On décolore le mélange obtenu par le charbon actif et on élimine le solvant. On lave soigneusement à l'éther le résidu séché pour éliminer les substances de départ n'ayant pas réagi. On obtient 300 mg de thiophosphoro-
30 tri-(N-chélérythrinol)-éthylamide sous forme d'un solide brun. Rendement 28,04 % en poids de la théorie)

3 moles de chélérythrine + 1 mole de thiophosphoramide

Analyse élémentaire :

35 Calculé pour $C_{69}H_{69}N_6O_{15}PS$: C 64,48, H 5,40, N 6,54, P 2,41, S 2,49 %
Trouvé : C 64,92, 65,17 H 5,37, 5,35 N 6,22, 5,69 P 2,37, 2,49 %
S 2,35, 2,10 %

F. 65-75°C

EXEMPLE 9

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 500 mg (1,415 millimole) de protopine et 491,66 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate.

5 On obtient 610 mg de produit final cristallin jaunâtre. Rendement 61,513 % ; F. 239-240°C.

(2-1) 2 moles de protopine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

10 Calculé pour $C_{47}H_{55}N_4O_{13}PCl_2$: C 55,24 H 5,81 N 5,48 P 3,03 Cl 6,93 %
Trouvé : C 56,14, 55,89 H 5,25, 5,22 N 4,85, 4,69 P 2,98, 2,95 %
Cl 9,10, 8,21 %

EXEMPLE 10

On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 650 mg (1,779 millimole) de chélérythrine et 491,6 mg (1,762 millimole) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate.

On obtient 520 mg d'un solide brun. Rendement 45,547 % en poids ; F. 185-190°C.

(1-1) 1 mole de chélérythrine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

20 Calculé pour $C_{28}H_{36}N_3O_8PCl_2$: C 52,18 H 5,63 N 6,51 P 4,80 Cl 11,0 %
Trouvé : C 50,98, 51,67 H 5,24, 5,31 N 6,06, 6,22 P 4,95 Cl 13,10 %

EXEMPLE 11

25 On effectue la réaction de manière analogue à l'exemple 6 avec 700 mg (1,895 millimole) d'allokryptopine et 566,6 mg (2,03 millimoles) de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate.

On obtient 650 mg de produit final cristallin jaunâtre. Rendement 51,31 % en poids ; F. 155-160°C.

30 (2-1) 2 moles d'allokryptopine + 1 mole de N,N-bis-(β -chloroéthyl)-N',O-propylènegphosphorodiamidate

Analyse élémentaire :

35 Calculé pour $C_{49}H_{63}N_4O_{13}PCl_2$: C 57,81 H 6,23 N 5,50 P 3,04 Cl 6,96 %
Trouvé : C 58,25, 54,84 H 6,27, 6,16 N 5,40, 5,62 P 2,53, 2,51 %
Cl 7,41, 5,26 %

- En las **Reivindicaciones** de la 1 a la 6: Un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende los pasos:
 - a. Reacción uno o más alcaloides contenidos en *Chelidonium majus L.*, seleccionado de un grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, homoquelidonina, sanquinarina, quelamidina, quelamina, L-aspartéina y oxiquelidonina; con un derivado de fósforo que contiene al menos un grupo aziridina en una solución orgánica a temperatura de ebullición del solvente.
 - b. Lavar el producto de (a), con agua.

El problema planteado en la presente solicitud es la necesidad de proveer un proceso nuevo para la preparación de un producto de reacción de alcaloides con derivados del fósforo, donde dicho proceso promueve la eliminación del compuesto tóxico de tris (1-aziridinil) fosfina.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un nuevo proceso para la preparación de un producto que contiene un alcaloide con un derivado de fosforo con al menos un grupo aziridina en una solución orgánica y el producto obtenido de la reacción es lavado con agua.

- El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la IPC: **A61K 31/675**

3. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante pasa un nuevo capítulo reivindicatorio, y esta oficina lo acepta.
- El solicitante hace algunas aclaraciones de acuerdo a lo solicitado en el primer Artículo 45; estas son:
 - ✓ En lo relacionado a la descripción en el folio 103, cuando se habla de "efectos secundarios negativos reducidos"; no presenta datos comparativos con el estado del arte en donde allí se muestre el salto inventivo por el uso del agua en el proceso. Por tanto no esta mostrando el salto inventivo.
 - ✓ En el folio 104, habla de que cada ejemplo se encuentra revelado, a través de observaciones relacionadas con su estado de salud; pero esto no demuestra el salto inventivo de la solicitud ya que no hay comparaciones con el estado de la técnica con respecto a estas mismas observaciones.
 - ✓ En el folio 104, en la parte en que se habla del salto cualitativo ofrecido por la invención, el solicitante esta afirmando lo que se encuentra ya revelado en el estado del arte; que es: *"... la presente invención soluciona el problema técnico de la presencia de sulfuro de tris (1-aziridinil) fosfina altamente tóxico, como producto de la reacción. La solución de éste problema técnico es la separación del sulfuro de tris (1-aziridinil) fosfina mediante el lavado de los productos de reacción con éter"*.
 - ✓ En los folios 106 y 107 se habla del efecto catalítico del agua con los productos de reacción, como también menciona la cantidad de producto de reacción en forma soluble por la solicitud obtenido; pero esta afirmación no se encuentra comparada con el estado del arte.

4. De la solicitud de Patente

4.1 Título

El título de la presente solicitud debe ser específico en cuanto al proceso de la reacción.

4.2 Descripción (artículo 28 D. 486)

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

- No se encuentra en el capítulo descriptivo, datos comparativos con el estado del arte previo, que indiquen realmente el salto inventivo obtenido con dicho proceso.

4.3 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- En la **Reivindicación 1**: el proceso que en esta se desea proteger, presenta múltiples opciones de reacción, las cuales no están definiendo de manera inequívoca el proceso; por tanto un proceso debe estar definido por sus etapas o pasos, los cuales deben ser detallados, claros y concisos; para que el experto en la materia cuando lo lleve a la práctica obtenga el producto correspondiente. De igual manera no se pueden nombrar figuras que se encuentran en la descripción, sino que la reivindicación debe estar clara y concisa en lo referente a lo que se desea en ella proteger.
- En la **Reivindicación 1**: las palabras y/o expresiones: "una o más", "por lo menos"; estas expresiones son vagas e indefinidas y las mismas 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.

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: **Noviembre 15 de 2001**

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	FR-A-2 366 020	PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE NOUVEAUX AGENTS CARCINOSTATIQUES ET MÉDICAMENTS AINSI OBTENUS	Junio 28 de 1977
D2	GB 2 110 533	COMPOSITIONS CONTAINING ALKALOID DERIVATIVES	Julio 13 de 1982

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

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

- En las Reivindicaciones de la 1 a la 6: Un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende los pasos:
 - Reacción uno o más alcaloides contenidos en *Chelidonium majus* L., seleccionado de un grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, homoquelidonina, sanquinarina, quelamidina, quelamina, L-asparteina y oxiquelidonina; con un derivado de fósforo que contiene al menos un grupo aziridina en una solución orgánica a temperatura de ebullición del solvente.
 - Lavar el producto de (a), con agua.

CARACTERISTICAS ESENCIALES DE LA SOLICITUD COLOMBIANA No. 04-051024	D1 = FR-A-2 366 020	D2 = GB 2 110 533
Un proceso para la reacción de alcaloides que comprende: a. Reacción de: Uno o más <u>alcaloides contenidos</u> en <i>Chelidonium majus</i> L., seleccionado de un grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, homoquelidonina, sanquinarina, quelamidina, quelamina, L-asparteina y oxiquelidonina Con un <u>derivado de fósforo</u> que contiene al menos un grupo aziridina que es seleccionado de los derivados del fósforo como: LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII En una solución orgánica a temperatura de ebullición del solvente. b. Lavar el producto de (a), con agua.	Proceso de preparación para nuevos agentes carcinostaticos: a. Reacción de: <u>Un alcaloide como:</u> quelidonina, protopina, estilopina, allocriptonina, L-asparteina, sanquinarina, ... <u>Un derivado del fosforo</u> que al menos contenga un grupo de aziridina, como: LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII En una solución orgánica b. Lavado del producto (a) con éter Págs. De la 1 a la 7, 10, 12 y 13 del Documento	Composición de derivados del fosforo reaccionando con alcaloides: a. Reacción de: <u>Un alcaloide como:</u> extractos de <i>Chelidonium majus</i> L., sanquinarina, protopina, estilopina, allocriptonina, ... <u>Un derivado del fosforo</u> , como: LV, LVI, LVII, LVIII, LIX, LX, LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV, LXVI, LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII En una solución orgánica b. Uso del agua con el producto Folios 92 a 95.

Proceso para la reacción de alcaloides:

Comparando las características esenciales de la solicitud, las cuales corresponden a un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende la reacción de un alcaloide con un derivado del fosforo que contiene un grupo aziridina; el **documento del estado de la técnica más cercano** es **D1**, porque en éste se divulga procesos de obtención de un compuesto que contiene un alcaloide con un derivado de fosforo que contiene un grupo aziridina, y los compuestos obtenidos de éste, presentan actividad antitumoral (Carcitostáticos).

La **única diferencia con D1 de la presente solicitud** es que en ésta, no menciona de manera específica que dicho producto de reacción se lava con agua, para eliminar el compuesto tris (1-aziridinil) fosfina. Pero esto **NO parece conceder un efecto técnico inesperado** ya que para el experto en la materia basándose en los documentos **D1** y **D2** en el cual se utiliza el agua en la reacción del alcaloide con el derivado del fosforo, y motivado por tales sugerencias y con el deseo de mejorar el producto en su proceso de producción ya conocido en el estado del arte, y en su conocimiento básico como es la solubilidad de las sales en agua, y conociendo que los grupos etileno de los compuestos derivados del fosforo que contiene un grupo aziridina son los responsables de los efectos tóxicos; hubiese llegado al mejoramiento del mismo, como en la solicitud; de manera que **un experto en la materia lo lograría fácil y obviamente** sin necesidad de emplear **Habilidad Inventiva** para obtener un mejoramiento en el proceso de obtención.

En el capítulo descriptivo, folio **47** en adelante de la presente invención, muestra ejemplos del uso del (compuesto obtenido de la reacción), el **Ukrain** en lo relacionado al uso en pacientes con diferentes patologías; pero en ninguna parte del mismo capítulo existen datos comparativos en los que se muestre la ventaja técnica y/o salto inventivo con base a lo ya conocido en el estado del arte. Ya que en el estado del arte el **Ukrain** como tal ya se estaba usando. Por ejemplo con los compuestos obtenidos en las anterioridades **D1** y **D2**, no es posible determinar ni reconocer la ventaja inesperada que en el cambio en el proceso, presenta el compuesto obtenido, que impliquen un salto cuantitativo en relación con la técnica existente, ya que tanto los de la solicitud como los de **D1** y **D2** presentan la misma actividad. Por tanto el efecto técnico que en la solicitud se dice presenta el cambio en el proceso, no puede determinarse porque la descripción no presenta datos en tal sentido. De igual manera en el folio **80**, en donde se presenta la figura No. 2 la misma no muestra de manera inequívoca los resultados obtenidos por el uso del agua en el proceso reacción.

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 Reivindicada **no puede definirse por lo tanto**, en proveer un proceso nuevo para la preparación de un producto de reacción de alcaloides con derivados del fósforo, donde dicho proceso promueve la eliminación del compuesto tóxico de tris (1-aziridinil) fosfina.

Por tanto, **Carece de Nivel Inventivo: el Proceso para la reacción de alcaloides** y el **Producto** obtenido de este es **alternativo** a los previamente conocidos en el estado del arte.

7. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	FR-A-2 366 020	De la 1 a la 6	Nivel Inventivo
D2	GB 2 110 533	De la 1 a la 6	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 22 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2092	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202080
---------------------------	---

2.2 Reivindicaciones

Para la reivindicación 2, el Examinador señala que la expresión CAS52-24-4 no es aceptada por ser un número de registro que puede cambiar con el tiempo.

Por otra parte, para las reivindicaciones 4 y 5 el Examinador menciona que en éstas no se especifica de manera inequívoca la "mezcla de alcaloides" y "mezcla de todos los alcaloides".

Por último, para las reivindicaciones 1, 5, 10 y 11 se indica que las palabras y/o expresiones "al menos", "temperatura elevada", "una mezcla de todos los alcaloides", "productos de descomposición" no son concisas y no permiten delimitar la materia a proteger.

2.3 Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto

Dado que las reivindicaciones 12 a 14 reclaman uso, son objetadas por el Examinador.

2.4 Nivel inventivo

Para este requisito, el Examinador considera que los documentos D1: FR-A-2 366 020 y D2: GB 2 110 533 podrían afectar la patentabilidad de la presente invención, al ser los documentos del estado de la técnica más cercanos por cuanto divulgan composiciones semejantes a las de la solicitud.

De acuerdo con el Examinador la única diferencia de la presente invención con respecto a D1 y D2 es que en ésta específicamente dice "dicho producto de reacción se lava con agua". El Examinador considera que esto no evidencia un efecto técnico inesperado ya que para el experto en la materia basándose en estos documentos y en su conocimiento básico lo lograría fácil y sin necesidad de emplear

habilidad inventiva para obtener los productos y/o composiciones de la solicitud.

3. Con el fin de subsanar las objeciones presentadas, se presentan las siguientes modificaciones, aclaraciones y comentarios:

3.1 Descripción

Respecto a lo que el Examinador considera una expresión sin sustento ("el producto de reacción es de manejo simple y no presenta reacciones adversas significativas a dosis terapéuticas"), se desea hacer notar que tal como es revelado en la solicitud, el producto de la reacción después del paso de lavado con agua tiene efectos secundarios negativos reducidos cuando es utilizado en aplicaciones médicas, debido a la reducida cantidad de componentes tóxicos. En la página 6 línea 23 a página 7 línea 13 se describe que: "el residuo no convertido de sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina presente en exceso después de la reacción se puede separar de la fase orgánica de esta manera. Preferentemente la solución orgánica que contiene el producto de reacción se lava varias veces y cada vez se satura con agua. Se prefiere particularmente repetir el lavado hasta eliminar por completo el sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina altamente tóxico del producto de reacción".

Con relación a este argumento, se considera que para un técnico versado en la materia (es decir un médico, terapeuta), dado el contenido reducido de productos no deseados, la composición reclamada puede ser empleada y administrada incluso en individuos más sensibles para los cuales se hayan desarrollado reacciones alérgicas u otros efectos secundarios.

Junto con este memorial se presenta la "Información para terapeutas" de la droga Ukrain®, que contiene el producto de reacción obtenido por la reacción de alcaloides contenidos en la planta *Chelidonium majus* L. en el proceso de preparación descrito en el ejemplo 1, como sustancias

activas. Este documento soporta que los productos de reacción de la presente invención son seguros para seres humanos y pueden ser utilizados como drogas.

Por otra parte, mi Representada está en desacuerdo cuando el Examinador afirma que los ejemplos de la presente aplicación no están soportados, es decir, que sus resultados no están suficientemente revelados.

Para cada ejemplo, es decir, cada aplicación médica, la información relevante (persona puesta a prueba, forma de tratamiento) es revelada. Adicionalmente, los datos obtenidos a partir de estas aplicaciones terapéuticas para la presente reacción reclamada son revelados, siendo resultados de observaciones relacionadas con el estado de salud de la persona puesta a prueba.

Por último, con relación al salto cualitativo ofrecido por esta invención se hace notar que en la solicitud se citan claramente los antecedentes de la invención y de la técnica anterior. De la misma manera, se expone que la presente invención soluciona el problema técnico de la presencia de sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina altamente tóxico, como producto de la reacción. La solución de este problema técnico es la separación del sulfuro de tris(1-aziridinil)fosfina mediante lavado de los productos de reacción con éter.

Queda entonces demostrado el sustento de la presente invención, así como su salto cualitativo. Por lo tanto, las objeciones presentadas para la descripción se deben tener por superadas.

3.2 Reivindicaciones

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no

105
105

implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

Respecto al pliego reivindicatorio originalmente presentado, las modificaciones son las siguientes:

- En la reivindicación 1 la expresión "uno o más alcaloides" ha sido restringido a los alcaloides listados en las reivindicaciones originales 3 y 11, es decir, alcaloides "contenidos en *Chelidonium majus L.*" y "seleccionado del grupo que consiste en quilidonina, protopina, estilopina, allocriptopina, homoquelidonina, sanquinarinam quelamidina, quelamina, L-aspartoína y oxiquelidonina". De la misma manera, la expresión "a elevada temperatura" ha sido eliminada y cambiada por "a la temperatura de ebullición del solvente".
- En la reivindicación 2 el término CAS 52-24-4 ha sido eliminado.
- Las reivindicaciones 3 y 4 han sido eliminadas.
- La reivindicación 5 (ahora numerada como 3) ha sido restringida a los alcaloides listados en la reivindicación 11 original.
- Las anteriores reivindicaciones numeradas de la 6 a la 8, están ahora numeradas de la 4 a la 6.
- Las reivindicaciones 9-14 han sido eliminadas.

De esta manera quedan superadas todas las objeciones presentadas para el capítulo reivindicatorio.

3.3 Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto

Tal como se indicó en el anterior numeral, las reivindicaciones 12-14 han sido eliminadas. De esta manera se supera la objeción relacionada con el uso o un uso distinto.

3.4 Nivel inventivo

A este respecto, se debe tener en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, el método problema-solución que debe seguirse para determinar si una invención tiene o no nivel inventivo, está dirigido a contestar la siguiente pregunta:

"la pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cerca para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones".

Por lo tanto, tanto el Manual como el método problema-solución son muy claros en señalar que la conclusión sobre la falta de nivel inventivo de una invención solamente es posible si existen enseñanzas o sugerencias claras en el estado del arte sobre la solución al problema técnico que pretende aportar la invención en cuestión.

Revisando entonces los documentos citados por el Examinador, notamos que éstos se refieren a procesos de preparación de productos de reacción de alcaloides y/o productos de reacción de alcaloides obtenidos por procesos de preparación, utilizándose sólo **solventes orgánicos** durante el proceso, incluyendo el paso de lavado. No se hace mención al paso de lavado con agua del producto de reacción. La presente invención, esencialmente utiliza **agua para lavar** el producto de reacción, ofreciendo ventajas particulares ampliamente reveladas en la descripción de esta solicitud.

El Examinador ha mencionado que lavar el producto con agua "no tiene un efecto técnico inesperado". Sin embargo, esta afirmación no es correcta.

En la página 4 línea 24 a página 5 se describe "*Inesperadamente, se ha encontrado ahora que el agua tiene además un efecto catalítico con*

107
107

relación a los productos de reacción y por ende afecta la estructura y composición del producto obtenido a partir de la síntesis por cuanto es posible convertir 10 a 15 veces la cantidad de producto de reacción en una forma soluble en agua que si se lavara con un solvente orgánico".

El lavado del producto de reacción con agua en el proceso reclamado por la reivindicación 1 no sólo remueve o reduce las impurezas solubles en agua sino que también "convierte el producto de reacción en un estado que facilita sustancialmente la subsiguiente conversión en una forma soluble en agua" (Ver página 5 líneas 6-8 de la descripción), cuyo efecto fue **inesperado y no obvio** a partir del estado de la técnica.

De acuerdo con esto, lavar el producto con agua no es derivado de manera obvia a partir de los documentos D1 y D2 o su combinación. Ninguno de los documentos citados insinúa y mucho menos sugiere utilizar un paso de lavado con agua, dado que el estado de la técnica no era consciente del **efecto catalítico inesperado** del paso de lavado con agua sobre la conversión del producto de reacción a una sal soluble en agua.

Así pues, D1 y D2 no son documentos a partir de los cuales un técnico versado en la materia hubiera podido llegar de manera obvia a la modificación acá reclamada y por tanto, estos documentos no son una anterioridad válida capaz de afectar su nivel inventivo.

4. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se continúe su tramitación.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.
- Documento "Información para terapeutas" de la droga Ukrain®
- Formulario para modificaciones.

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: WASSYL NOWICKY

Ciudadano Austriaco

Dirección: Margaretenstrasse 7,
A-1040 Viena,
AustriaDomicilio: Viena,
Austria

Teléfono: 546 09 70

Fax:

249 40 70

E-mail: clientes@camyp.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Emilio FERRERO

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:

217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Número: 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente:

04.051.024

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por su Despacho y pido que el examen de patentabilidad se realice sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.

Presento además nuevo título para la presente solicitud con el fin de clarificar la materia presentada en el capítulo reivindicatorio. El nuevo título es:

PROCESO PARA LA REACCIÓN DE ALCALOIDES

6

Comprobante de pago No. 08-42.115

Fecha: Mayo 27 de 2008

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa de \$103.000 por concepto de modificaciones



Poderes, si fuere el caso



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la reacción de alcaloides, que comprende los pases de:

5

a) Preparar un producto de reacción haciendo reaccionar uno o más alcaloides contenidos en *Chelidonium majus* L. y seleccionado del grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptopina, homoquelidonina, sanguinarina, quelamidina, quelamina, L-aspartéina y oxiquelidonina, con un derivado de fósforo que contiene por lo menos un grupo aziridina y que es seleccionado de los derivados de fósforo Nos. LV, LVI, LVII, LVIII, LIX y LX como se muestra en la figura 3(a), Nos. LXI, LXII, LXIII, LXIV, LXV y LXVI como se muestra en la figura 3(b) y Nos. LXVII, LXVIII, LXIX, LXX, LXXI y LXII como se muestra en la figura 3(c) en una solución orgánica a la temperatura de ebullición del solvente, y

10

15

b) Lavar el producto de reacción obtenido en el paso a); caracterizado porque el producto de reacción es lavado con agua.

20

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el derivado de fósforo es sulfuro de tris(1-azyridinil)fosfina.

25

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde todos los alcaloides de *Chelidonium majus* L. del grupo que consiste de quelidonina, protopina, estilopina, allocriptopina, homoquelidonina, sanguinarina, quelamidina, quelamina, L-aspartéina y oxiquelidonina reaccionan.

30

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el solvente es diclorometano.

35

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde los productos de reacción son convertidos en una sal, en particular una sal soluble en agua, después del paso de lavado.

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la sal es un cloruro.

40

JMS\JMS\ID-127644\WPC14290

INFORMATION FOR PHYSICIANS

UKRAIN®

Active substance: Chelidonium majus L. alkaloid - thiophosphoric acid derivative

Form of medication

Solution

Reg. No.: 3641 (Ukraine).

Manufactured by:

Solvay Pharmaceutical, The Netherlands
for Nowicky Pharma

Composition

1 ampoule contains 5 mg Chelidonium majus L. alkaloid - thiophosphoric acid derivative in 5 ml bidistilled water for injection, with a pH range of 3.5 to 5.5.

Properties and efficacy

UKRAIN® is a compound synthesized from Chelidonium majus L. alkaloids and thiophosphoric acid triaziridide. It is malignotoxic (only toxic for malignant cells), immunomodulating and has the following properties:

In vitro experiments demonstrate a direct cytostatic and cytolytic effect of UKRAIN® on malignant cell populations of various origin through the induction of apoptosis (programmed cell death), the inhibition of DNA, RNA and protein synthesis. UKRAIN® influences the apoptosis enzymes through the inhibition of topoisomerases I and II and the activation of Me^{2+} dependent endodesoxyribonucleases of the lymphocytes in animals and cancer patients. However, this influence is not shown on thrombocytes. UKRAIN® influences oxygen consumption of normal and malignant cells in different ways. In both healthy and tumor cells oxygen consumption is initially increased. The oxygen consumption of healthy cells returns to normal within a short time whereas that of malignant cells stops completely.

In a test panel of the NCI (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland USA) UKRAIN® (NSC 631570) demonstrated cytostatic and cytolytic activity against all 60 human cancer cell lines tested from 8 main cancer types (brain, ovary, colon and kidney carcinomas, small cell and non-small cell lung carcinomas, melanomas, leukaemia and lymphoma) with an effective concentration range of approximately 4 µg/ml. Mammary adenocarcinomas in mice (induced by DMBA) can be successfully treated with UKRAIN®.

Laser scanner microscopy has demonstrated that UKRAIN® becomes highly concentrated in the nuclei of malignant cells, especially in the nucleoli. Under the same experimental conditions the concentration of UKRAIN® in normal cells was considerably lower. The characteristic fluorescence of UKRAIN® under UV light can be observed in patients with primary skin cancer and cutaneous metastases.

Activation (modulation or stimulation) of parts of the immune system (effector-target systems) has also been demonstrated on human and animal spleen cells, peripheral lymphocytes and macrophages. A normalisation of the reduced immunological parameters is often observed in oncological patients, such as an improvement in the T4/T8 ratio, activation of NK cells and increases in the migrating and phagocytosing abilities of certain leukocyte subpopulations. These properties also classify UKRAIN® as a Biological Response Modifier (BRM).

Reproduction studies on rodents have shown no evidence of cumulative toxicity or any embryotoxic, teratogenic, carcinogenic or mutagenic properties of UKRAIN®. It is not allergenic. The acute toxicity (LD_{50}) of UKRAIN® is between 350 and 400 mg/kg/BW in rodents. UKRAIN® has caused no kinds of toxic, allergic or anaphylactic reactions in patients until now. UKRAIN® therapy has caused no damage to fast proliferating tissue and is not myelosuppressive. No leukopenia, erythrocytopenia, thrombocytopenia, mucosa bleeding or hair loss has been observed. The therapeutic index of UKRAIN® is 1250.

UKRAIN® does not damage normal cell cultures.

The lethal concentration for cancer cells can be increased hundreds of times without demonstrating any damaging effect on normal cells *in vitro*.

Oncological patients may show a fluctuation of tumor marker values during a UKRAIN® therapy. These changes are indications for the effectiveness of the therapy. UKRAIN® can induce complete or partial regression of tumors and metastases in patients without any cytotoxic effects on normal cells. Sometimes it only induces a long-term stabilisation of the disease process.

During the therapy the tumor tissues show a high selective accumulation with UKRAIN®. In many cases shortly after i.v. or i.m. administration, UKRAIN® can be detected in the area of the malignant process by means of autofluorescence under UV light (strong tumor-affinity of UKRAIN®).

Distribution, metabolism and elimination of UKRAIN® are not fully cleared up in humans. The effect of a kidney or liver deficiency on the elimination of UKRAIN® was not examined.

Applications

Therapy for: adenocarcinomas, especially in the colorectal area, mammary, bladder, prostate, ovary, cervix, endometrium, plate epithelial carcinomas, small cell and non-small cell lung cancer, tumors in head - neck area, testicles carcinomas, sarcomas, malignant melanomas and lymphomas.

Method of administration

UKRAIN® may be administered intravenously or intramuscularly. Intravenous application is to be preferred, if possible.

Guidance on administration

Inject slowly! Not more than 5 ml should be injected in one minute. UKRAIN® should not be added to other injection or infusion solutions.

Dosage

Tests have shown that smaller doses (5 mg) have an immune modulating effect and larger doses (20 mg) a malignocytolytic effect. Because UKRAIN® accumulates in tumor or metastases areas very quickly after injection and influences the immune system of different patients in different ways, the dosage is not selected according to body weight or surface, but according to the immune status of the patient. A single dosage is 5 to 20 mg per injection depending on tumor mass, speed of growth, the extent of the disease and the immune status of the patient.

Injections are normally given twice a week for 5 weeks, followed by a therapy pause of 1 or 2 weeks. Individual variations on this schedule can prove to be useful in certain cases.

In order to establish the optimal dosage for the respective case, one may begin with 5 mg of UKRAIN®. If reactions are observed (see side effects) this dosage should be continued. If reactions decrease or do not appear at all, then the dose is increased by 5 mg per day (up to a maximum of 20 mg twice a week) and the reactions observed. There are also indications that alternate doses of 20 mg and 5 mg twice a week can be successfully applied. Therapy should be carried out until there is a complete tumor remission and reactions and side-effects have disappeared, but not less than 9 series of treatment. Further 6 series of therapy should then be carried out with a pause of 2 to 4 months between each series.

Combination treatment

UKRAIN® therapy can be carried out immediately before and after an operation. The same dosage scheme applies if administered with simultaneous radiotherapy. UKRAIN® can be used in combination as well as adjuvant to chemotherapy.

Contraindications

Pregnancy. Highly febrile status. Expansive processes within the central nervous system should be treated cautiously and only in the clinic because of possible reversible tumor swelling.

Caution is indicated with children in the growing phase.

UKRAIN® should not be applied in conjunction with cortisone derivatives or other immune-suppressive medicaments since these neutralise the immune-stimulating effect of UKRAIN®.

Oncological patients in the terminal stages of the disease with pronounced cachexia have little prospect of successful treatment.

Pregnancy and breast feeding

During pregnancy the application of UKRAIN® should not be carried out, although, until now, no evidence for any kind of injury to the embryo has been found. During and after the UKRAIN therapy, male as well as female patients should take care of reliable contraception. It is not known whether UKRAIN® passes into the mother's milk, that is why breast feeding should be avoided during therapy.

Side effects

UKRAIN® tests on healthy probands showed no side effects.

Side effects in cancer patients during therapy may be explained by the action of tumor degradation products. These disappear when the tumor is in complete remission.

After the first injection some of the following side effects may appear:

local: reddening, swelling and pain at the site of an intramuscular injection

systemic: dizziness, depression, insomnia, sleepiness, general fatigue, restlessness, apathy and especially at the beginning of therapy, increased fluid requirement, increased urination, tension, tingling sensations, stabbing pains, itching, feeling of warmth, burning and/or dragging pains in the tumor area, heavy perspiration and shivering.

In some cases a slight nausea occurs at the beginning of therapy. A temporary swelling and/or hardening of tumors may also occur. These side effects vary from individual to individual and indicate that the patient is responding to therapy. They fade away as the tumor mass regresses. These side effects can be explained by the release of tissue toxins as the tumor decomposes. Therapy should be continued until these side effects have completely disappeared, even when there is no further evidence of a tumor.

Interactions

UKRAIN® may increase or decrease the mechanism of action of other medicaments. Medicaments containing sulphur such as antidiabetica (sulfonyl-urea-derivates) may cause hypoglycemia and lead to fainting. Preparations containing digitalis may cause serious ECG changes and sulphonamides may lose their effect.

Animal tests have demonstrated a reduction in the pharmacological action of morphine derivatives. The use of this group must be considered cautiously.

Acquired tolerance

HA3
1B

None known at present.

Special warnings for safe application

In phase 1 tests with high-dosage UKRAIN® therapy healthy probands were injected with 5 - 50 mg injections. No signs of intolerance appeared.

Especially in the case of large tumors, indirect signs of intoxication can appear as a result of the decomposition products from the tumor. This can lead to especially strong side-effects such as itching and skin rashes. Patients with kidney deficiencies should be well observed. In such cases the breaks between injections should be lengthened.

Apart from the risk of swelling and/or increased pressure in cases of tumors in the central nervous system during the application of UKRAIN® as well as a possible reduction in the state of consciousness, no warnings are necessary.

A quiet style of life with abstinence from nicotine and alcohol is to be specially recommended during and after therapy. Healthy nutrition and the possible substitution of vitamins and trace elements can assist the healing process. Stress must be avoided, since the adrenaline release has a negative effect on UKRAIN®. If at all possible, the patient should take time off work, at least during the first series of therapy. All physical activities, either at work or in sports should be avoided during treatment.

Attentiveness and reaction times (the ability to operate machines or to drive vehicles) may be impaired. Caution is required in all activities which require concentration. The patient must be advised about this.

Although there are no signs of impairment of growth or other disturbances in children and young people, the indication conditions must be considered very carefully.

Pre-treatment with UKRAIN® may considerably facilitate surgery in many cases by demarcation and/or a reduction in tumor mass. Treatment should be continued after the operation.

Package size

1 ampoule

10 ampoules

Shelf life

48 months

Storage instructions

Do not store above 25 °C. Protect from light and store in the outer package. When temporarily stored at low temperatures a precipitate may develop. Cautious warming to 60 °C and shaking will dissolve it.

Dispensing

By prescription

Date

16 May 2002