

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04.085.877

Solicitud de patente de invención titulada:

**"FORMA POLIMÓRFICA CRISTALINA DEL COMPUESTO CLORHIDRATO DE (S)-
4, 11-DIETIL-3,4,12,14-TETRAHIDRO-4-HIDROXI-3, 14-DIOXO-1H-PIRANO[3',4' :
6,7]INDOLIZINO[1,2-B]-QUINOLIN-9-IL [1,4'-BIPIPERIDINA]-1'-CARBOXILATO".**

Solicitante: PHARMACIA ITALIA S.P.A.

SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD SEGÚN
EL ARTÍCULO 44 DE LA DECISION 486, GACETA No. 562

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado del solicitante, respetuosamente me permito solicitar, que se examine si la invención reúne los requisitos de patentabilidad previstos en la misma. Dando cumplimiento a lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina de Naciones. Adjunto recibo por el monto de \$194.000 pesos para cubrir la tasa correspondiente, según la Resolución 35582 del año 2005.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Recibo por \$194.000 pesos

JABF2004000157 00004

1369

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-085877- -00004-0000 Fec: 2006-05-05 18:18:12
Dep. 2020 NUECREACIONES
TRe 11 PATENTEYS ERe 379 FASENACIONALI
Act 530 PETICION Folds: 2

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 33,226
FECHA : MAYO 4 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISDEBR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832340	04/05/2006	4,643,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194,000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No . 04-085877

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 562

DE FECHA 05 DE MARZO DE 2006 EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA

LEY EXPIRA EL 05 DE JULIO DEL 2006

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO__ __X__

Bogotá D.C, AGOSTO DE 2007



US006121451A

138

United States Patent [19]**Henegar et al.**[11] **Patent Number:** **6,121,451**[45] **Date of Patent:** **Sep. 19, 2000**

[54] **INTERMEDIATES AND PROCESS FOR THE
MANUFACTURE OF CAMPTOTHECIN
DERIVATIVES (CPT-11) AND RELATED
COMPOUNDS**

4,894,456 1/1990 Wall et al. 546/41
5,053,512 10/1991 Wani et al. 546/41
5,405,963 4/1995 Fortunak et al. 546/48

[75] Inventors: **Kevin E. Henegar**, Portage; **John C.
Sih**, Kalamazoo, both of Mich.

[73] Assignee: **Pharmacia & Upjohn Company**,
Kalamazoo, Mich.

[21] Appl. No.: **09/230,245**

[22] PCT Filed: **Apr. 1, 1996**

[86] PCT No.: **PCT/US96/04163**

§ 371 Date: **Oct. 2, 1997**

§ 102(e) Date: **Oct. 2, 1997**

[87] PCT Pub. No.: **WO96/31513**

PCT Pub. Date: **Oct. 10, 1996**

Related U.S. Application Data

[63] Continuation-in-part of application No. 08/419,643, Apr. 7,
1995, abandoned.

[51] Int. Cl.⁷ **C07D 491/052; C07D 213/79**

[52] U.S. Cl. **546/92; 546/116; 546/283.7;
546/298; 546/299; 546/302**

[58] Field of Search **546/92, 116, 283.7,
546/298, 299, 302**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

4,778,891 10/1988 Tagawa et al. 546/18

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0 220 601 10/1986 European Pat. Off. C07D 491/14
90/03169 4/1990 WIPO A61K 31/47
WO 94/29310 12/1994 WIPO C07D 471/14

OTHER PUBLICATIONS

M. Shamma, D.A. Smithers, V. St. George, Tetrahedron,
1973, 1949-1954.

H. Terasawa, M. Sugimori, A. Ejima, H. Tagawa, Chem.
Pharm. Bull., 1989, 37, 3382-3385.

A. Ejima, H. Terasawa, M. Sugimori, H. Tagawa, J.C.S.
Perkin I, 1990, 27-31.

M.C. Wani, A.W. Nicholas, M.E. Wall, J. Med. Chem. 1987,
2317-2319.

Primary Examiner—Bernard Dentz

Attorney, Agent, or Firm—Andrew M. Solomon; Thomas A.
Wootton

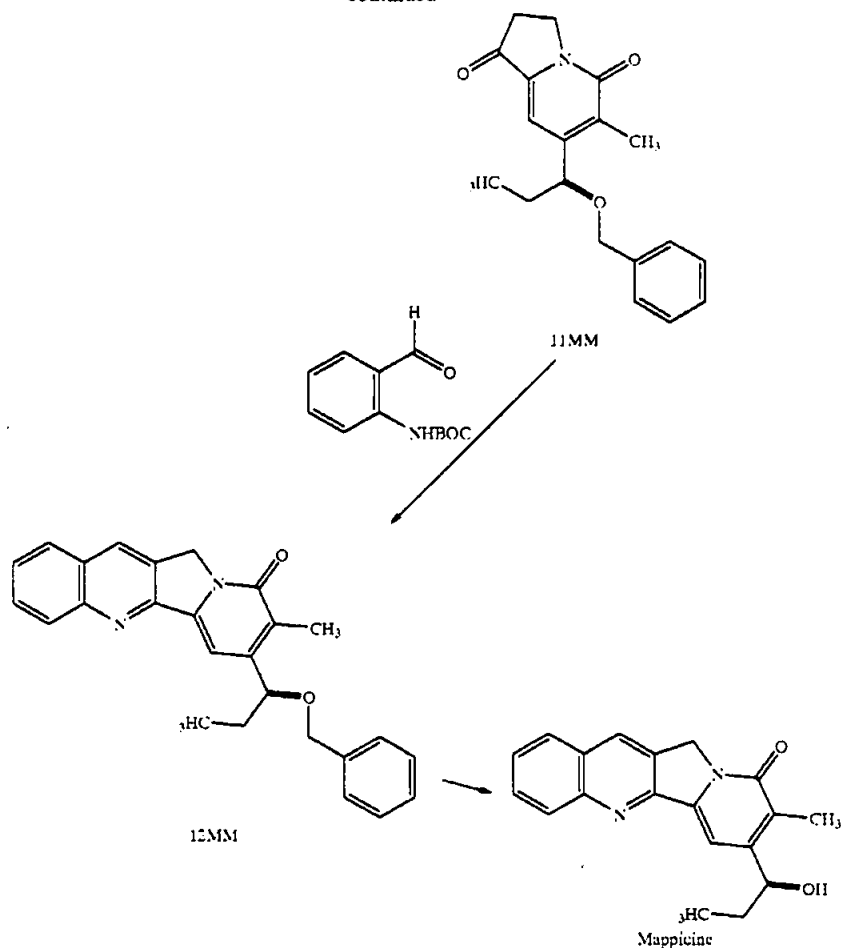
[57]

ABSTRACT

This invention relates to intermediates and processes for the
synthesis of camptothecin derivatives, such as irinotecan.
Related procedures and compounds are disclosed, such as a
method of making mappicine.

111 Claims, No Drawings

-continued



We claim:

1. A compound selected from the compounds described and labeled in the specification as 2 CPT, 2G, 3 CPT, 3G, 4 CPT, 4G, 5a CPT and its bisulfite adduct, 5 CPT, 5G, 6 CPT, 6G, 7CPTA, 7 CPTG, 7GG, 7GA, 8 CPTA, 8 CPTB, 8 CPTG, 8GG, 8GA, 8GB, 9 CPTA, 9 CPTB, 9 CPTG, 9GG, 9GA, 10 CPT, 10 CPT(R), 10 CPT(S), 10G, 10G(S), 10G(R), 11 CPT, 11 CPT(R), 11 CPT(S), 11G, 11G(S), 11G(R), 12 CPT, 12 CPT(R), 12 CPT(S), 12 CPTA-1, 12 CPTA-1(R), 12 CPTA-1(S), 12 CPTB-1, 12 CPTB-1(R), 12 CPTB-1(S), 12 CPTA-2, 12 CPTA-2(R), 12 CPTA-2(S), 12GA-1, 12GA-1(S), 12GA-1(R), 12GA-2, 12GA-2(S), 12GA-2(R), 12GB-1, 12GB-1(S), 12GB-1(R), 12GB-2, 12GB-2(S), 12GB-2(R), 12G, 12G(S), 12G(R), 13 CPT, 13 CPT(R), 13 CPT(S), 13G, 13G(S), or 13G(R);

where R_1 is optionally substituted C_{1-8} alkyl, including lower alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, lower alkyl- C_{3-10} cycloalkyl, alkenyl, aryl, substituted aryl, alkylaryl, or substituted alkylaryl, including benzyl and substituted benzyl;

where R_2 is

- II;
- $-C(O)-R_3$; or
- $-C(R_7)_2-O-R_3$ where each R_7 is independent of the other;

where R_3 is II, optionally substituted C_{1-8} alkyl, including lower alkyl, cycloalkyl, alkenyl, aryl, substituted aryl, and alkylaryl, or substituted alkylaryl, including benzyl and substituted benzyl;

where R_4 is optionally substituted C_{1-8} alkyl, including lower alkyl, C_{3-10} cycloalkyl, lower alkyl- C_{3-10} cycloalkyl, alkenyl, aryl, substituted aryl, alkylaryl, or substituted alkylaryl, including benzyl and substituted benzyl;

where R_5 is H, optionally substituted C_{1-8} alkyl, including lower alkyl, aryl, substituted aryl, or two R_5 groups may be combined to form cyclopentane or cyclohexane, or substituted derivatives thereof;

where R_6 is optionally substituted C_{1-8} alkyl, lower alkyl, including ethyl, aryl, substituted aryl, alkylaryl, substituted alkylaryl, including benzyl and substituted benzyl, C_{3-10} cycloalkyl, lower alkyl- C_{3-10} cycloalkyl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;

where R_7 is independently H, optionally substituted C_{1-8} alkyl, including lower alkyl, aryl, substituted aryl, alkylaryl, substituted alkylaryl, or two R_7 groups may be combined to form cyclopentane or cyclohexane or substituted derivatives thereof;

where R_8 is optionally substituted C_{1-8} alkyl, including lower alkyl, including t-butyl, C_{3-10} cycloalkyl, lower

140

122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 16 de Noviembre de 2007

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	04-85877
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	381
	Folios	008

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II
No. Sol. Internacional		<u>PCT/EP03/01948</u>	
Fecha de Presentación Internal.		<u>26-Feb-03</u>	

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. | <u>Descripción:</u> | Folios: 33 a 65 | (como se radicó inicialmente) |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 66 a 70 | (como se radicó inicialmente) |
| 1.3. | <u>Prioridad:</u> | US60/360,684 | 1-Mar-02 |

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: FÓRMULA POLIMÓRFICA CRISTALINA DE CLORHIDRATO DE IRINOTECAN, folio 1, campo 54.
- El objeto de la invención se refiere a una forma polimórfica cristalina novedosa de irinotecan, un proceso para prepararla, composiciones farmacéuticas que la comprenden y el uso de las mismas y sus composiciones.

El problema técnico planteado es la velocidad de disolución de los cristales de la forma b conocida en el estado de la técnica, y por tanto su biodisponibilidad.

La solución propuesta es una forma cristalina novedosa de irinotecan, forma c, composiciones y usos, para lo que se presentan 19 reivindicaciones así:

141

Reivindicaciones 1 a 4: Formas polimórficas de clorhidrato de irinotecan.
 Reivindicación 5: Proceso para preparación del polimorfo de la reivindicación 1.
 Reivindicaciones 6 a 9: Composiciones farmacéuticas que contiene el polimorfo de 1.
 Reivindicación 10: Método de preparación.
 Reivindicaciones 11 a 16: Métodos de tratamiento de pacientes con cáncer.
 Reivindicaciones 17 a 19: Métodos para preparación de solución acuosa.

- La invención se catalogó en la categoría A61K31/4375, según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- En la quinta reivindicación se presenta un proceso para obtención de los cristales de la primera reivindicación. La reivindicación falla en su definición del proceso, ya que no están claramente descritos los pasos. Se requiere que el proceso sea más claro y conciso.

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

- En las reivindicaciones 11 a 16 se presentan métodos de tratamiento de pacientes con cáncer. De acuerdo con la decisión los métodos terapéuticos no son patentables.
- Por lo expuesto anteriormente, las reivindicaciones 11 a 16 no pueden ser patentadas.

5. Determinación del Estado de la Técnica

- La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 1-Mar-02
- Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 6,121,451	Intermediates and process for the manufacture of camptothecin derivatives (CPT-11) and related compounds	10.10.1996
D2	Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica.	Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, pág 1139 a 1143	Noviembre de 1982.

6. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

6.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- En la primera reivindicación se presenta una forma polimórfica de clorhidrato de irinotecan cristalino caracterizado por suministrar un patrón de difracción de rayos X definido. Características adicionales del mismo compuesto son reclamadas en las reivindicaciones 2-4, sin presentar materia adicional.
- El estado del arte más cercano, representado en este caso por D1, enseña sales de CPT-11 y algunos solvatos, así como su método de preparación y tratamiento, de forma que el compuesto obtenido es el mismo y tiene propiedades similares.
- La principal diferencia entre D1 y la presente solicitud es que en D1 no se caracteriza el cristal obtenido. Sin embargo esta diferencia no presenta un efecto técnico inesperado, ya que la actividad farmacológica continua siendo la misma, ya que se trata de la misma molécula de irinotecan, y no hay información que evidencie si existe algún efecto inesperado.
- En la reivindicación 5 se presenta un proceso para la preparación del cristal definido en la primera reivindicación, caracterizado por la agitación por un tiempo de 2 a 48 horas en acetonitrilo o acetona.
- La principal diferencia con D1 es que en este último no se especifica el solvente utilizado para la cristalización, aunque está dentro de los límites de la experimentación rutinaria el tratar diferentes opciones de solventes. El cambio de solvente no parece tener un efecto técnico inesperado, ya que la actividad del irinotecan permanece idéntica.
- Adicionalmente en D2 se sugiere la aplicación de conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y re-cristalización, basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes.
- El problema técnico planteado en esta solicitud se había solucionado previamente mediante el desarrollo de formas cristalinas diferentes del irinotecan. De manera que la nueva forma cristalina es una alternativa a las formas cristalinas conocidas porque no presenta un mayor efecto como agente terapéutico. El experto en la materia en vista de las sugerencias en D2 hubiera aplicado, sin mucho esfuerzo de su parte, los conocimientos básicos sobre las técnicas de cristalización y re-cristalización a la molécula de clorhidrato de Irinotecan de que trata D1. Por lo anterior no es posible reconocer nivel inventivo a la presente solicitud.

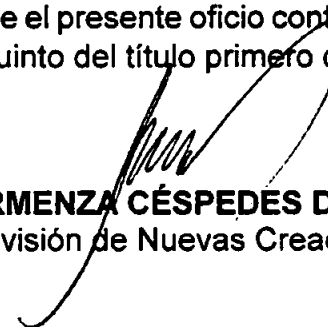
6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6,121,451	1 y dependientes (2-5, 6-9, 10 y 17-19)	Nivel inventivo
D2	Helman José, Farmacotecnia teórica y práctica.	1 y dependientes (2-5, 6-9, 10 y 17-19)	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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
11 ENE-2008.

CONCEPTO TÉCNICO No.2250	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202074
------------------------------------	---

