

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 27,156
FECHA : ABRIL 12 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-038074-00008-0000

Fecha: 2010-04-13 15:32:21 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353277260	12/04/2010	2,812,760.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

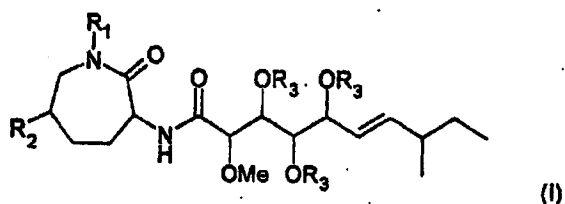
RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I).



5

en la que

R_1 es H o alquilo-(C_1-C_6),

R_2 es H u OH, y

R_3 es H o $-C(=O)$ -alquilo-(C_1-C_6)

- 10 o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

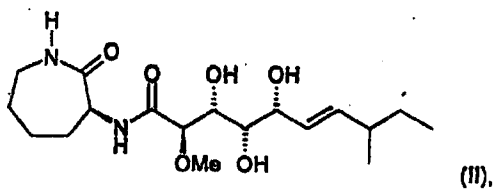
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 es H o metilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R_3 es H.

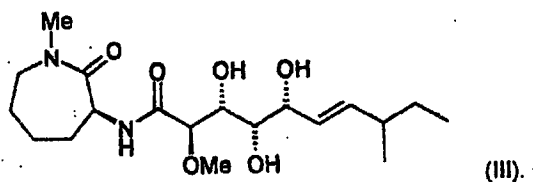
15

4. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_1 es H o metilo, R_2 es H u OH, y R_3 es H.

- 20 5. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza por un compuesto de la fórmula (II)

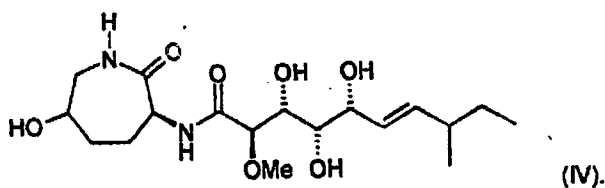


6. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto de la fórmula (III)



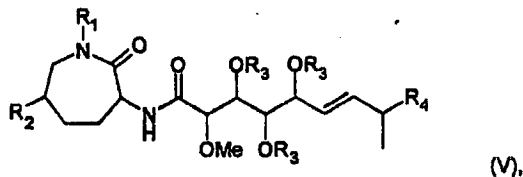
25

7. Un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 4, que es un compuesto de la fórmula (IV)



8. Un producto farmacéutico que contiene al menos un compuesto de la fórmula (I), o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, según una de las reivindicaciones 1 a 7.

5 9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (V)



en la que

R_1 es H o alquilo-(C₁-C₆),

R_2 es H u OH,

10 R_3 es H o -C(=O)-alquilo-(C₁-C₆), y

R_4 es metilo o etilo

o una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto de la fórmula (V),

que comprende

1. la fermentación de la cepa *Myxococcus virescens* ST200611 (DSM 15898), o una
15 de sus variantes y/o mutantes, bajo condiciones adecuadas en un medio de cultivo hasta que se acumule uno o más de los compuestos de la fórmula (V) en el medio de cultivo,
2. aislamiento de un compuesto de la fórmula (V) desde el medio de cultivo, y
3. derivatización y/o conversión del compuesto de la fórmula (V) en una sal
20 fisiológicamente aceptable, cuando resulte apropiado.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que R_4 es etilo.

25 11. El procedimiento según la reivindicación 9 ó 10, en el que, de forma independiente entre sí, R_1 es H o metilo, R_3 es H y R_4 es etilo.

12. El procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 11, en el que R_2 es OH y en el que el medio de cultivo contiene hidroxilisina.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 06 38074
Clasificación Internacional (IPC): A 61 K ³¹/₅₅
Concepto Técnico No. 2230

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

Como resultado del examen de fondo, 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. Descripción: Folios: 30 a 51
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 52 a 54
Folios: 114 y 115 Memorial de 13/04/2010
- 1.3. Datos PCT:

Solicitud Internacional:	PCT/EP04/011244
Capítulo II	
Fecha Sol. Internacional:	08/10/2004
Publicación. Internacional:	WO05/044803
Fecha Pub. Internacional:	19/05/2005
Fecha Inicio Fase Nacional:	24/05/2006
Fecha Sol. Nacional:	21/04/2006
- 1.4. Prioridad: DE 10349669.6 de 24/10/2003
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 108 a 115 Memorial de 13/04/2010

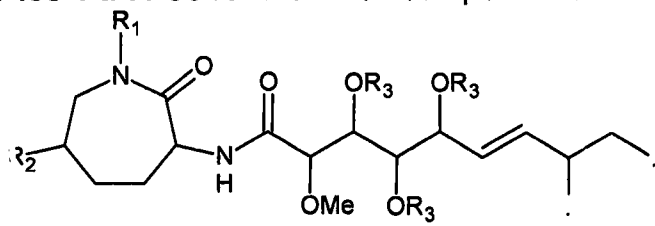
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud

Derivados de bengamida, método para su producción y su uso para el tratamiento del cáncer

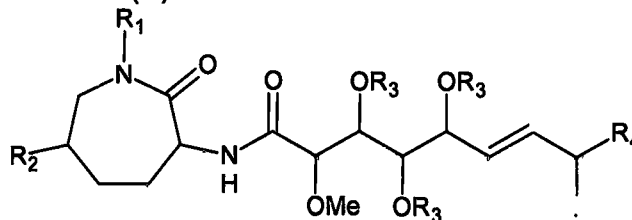
Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 7: Se reivindica un compuesto de la fórmula (I):



Reivindicación 8: Se reivindica un producto farmacéutico que contiene un compuesto de fórmula (I) o una sal.

Reivindicaciones 9 a 12: Se reivindica un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V).



Que comprende:

1. La fermentación de la cepa *Myxococcus virscens* ST200611 (DSM 15898) y una de sus variantes y/o mutantes, bajo condiciones adecuadas en un medio de cultivo hasta que se acumule uno o más de los compuestos de la fórmula (V) en el medio de cultivo,
2. Aislamiento de un compuesto de la fórmula (V) desde el medio de cultivo, y
3. Derivatización y/o conversión de compuesto de fórmula (V) en una sal fisiológicamente aceptable, cuando resulte apropiado

Sustento Descriptivo

Los primeros ejemplos de bengamidas fueron las bengamidas A y B que están sustituidas con dodecanoilo en el anillo de caprolactama y que se aíslan de la esponja marina *Jaspis cf. Coriacea* (familia *Coppatiidae*, orden *Choristida B Astrophorida*) y que se ha comunicado que resultan biotóxicas para células eucariotas, nematodos y bacterias.

El derivado N-metilado, bengamida F, son ejemplos de derivados de bengamida que han demostrado poseer actividad antitumoral. La Bengamida E inhibe la proliferación celular al detener la división celular en el punto de restricción G1/S y en la fase G2/M del ciclo celular. Los derivados de bengamida B inhibe la proliferación de células de cáncer de mama MDA-MB-435.

Así, una característica común de los derivados de bengamida conocidos en que se les ha aislado de esponjas marinas del género *Jaspis sp. Pachastrissa sp.* Se ha encontrado ahora que la cepa de microorganismos *Myxococcus virscens* ST200611 (DSM 15898) es capaz de formar nuevos derivados de bengamida que inhiben la proliferación celular a bajas concentraciones y que, por lo tanto, son adecuados para ser utilizados en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades oncológicas.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/55// A 61 P³⁵/00** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 24/10/2003, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	XP002310387	"Bengamides revisited: new structures and antitumor studies"	2001
D2	XP002310388	"Synthesis and antitumor activity of ester-modified analogues of bengamida B"	2001
D3	XP002310389	"Cytotoxic metabolites from and Australian collection of the sponge <i>Jaspis Species</i> "	1999
D4	Artículo	"Towards novel processes for the fine-chemical and pharmaceutical industries"	2002

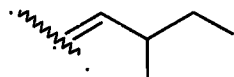
Anterioridades D1 a D4 en los folios 82 a 99.

4. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

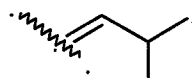
Mediante memorial de fecha 13/04/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "En cuanto al nivel inventivo presento a consideración del señor examinador nuevos datos farmacológicos donde se demuestra que los compuestos reivindicados presentan ventajas sorprendentes en cuanto a la inhibición de crecimiento celular de diversos tipos de cáncer en relación a los compuestos revelados en el estado de la técnica".

En efecto, los compuestos reivindicados (ejemplificados mediante los compuestos II y III) presentan la siguiente estructura característica



Mientras que los compuestos del arte previo (representados por el compuesto Bengamida E) presentan la siguiente estructura en su molécula



Esta diferencia hace que los compuestos reivindicados sean 2 a 4 veces más activos que los compuestos del arte previo tal como puede observar el señor examinador en los datos farmacológicos adjuntos al presente memorial. Por ejemplo, en el caso de glioblastoma, los compuestos de la invención requieren más bajas concentraciones para causar la inhibición de crecimiento celular que la obtenida para el compuesto Bengamida E".

Frente a los argumentos que plantea el señor solicitante esta Superintendencia se permite remitirlo a los datos de actividad farmacológica que divulga la publicación D2 en los que claramente se evidencia la actividad superior de las bengamidas E y F de orden micromolar.

De igual forma se remite al señor solicitante al contenido de la publicación D1 (folio 85) en el que se demuestra con datos de actividad inhibitoria IC_{50} que las bengamidas E y F del estado del arte ya habían evidenciado efectos alentadores en lo que se refiere al tratamiento del cáncer en ensayos *in vitro* sobre células MDA-MB-435. Y aún cuando estos compuestos presentan un átomo de carbono adicional en la cadena demostraron sobre estas células de cáncer mamario tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*, conforme a lo establecido en D2, que con independencia de un átomo de carbono más en la cadena alquénil-carboxamido lateral es posible su utilización en el tratamiento del cáncer y los datos de IC_{50} reportados tanto en D1 como en D2 son menores que los reportados en los ensayos realizados por el señor

solicitante, por lo tanto evidencian efectos farmacológicos superiores que los acreditados en el memorial de respuesta.

Así las cosas, es claro que los ensayos sobre esta línea celular ya señalaban el camino a los investigadores para conseguir bengamidas con actividad anticancerígena, por lo que la modificación estructural que aporta el señor solicitante evidencia un efecto técnico a todas luces esperado, dados los resultados que el estado del arte divulgaba con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud de patente. Y dado que no hay una relación de causalidad entre la modificación estructural y el efecto técnico indicado por el señor solicitante, dado que la actividad no es inesperada, es evidente que la materia reclamada carece de altura inventiva.

- *"(...) pongo de presente al señor examinador que no se conocía en el estado de la técnica el uso de la cepa Myxococcus virescens ST200611 (DSM15898) para la producción de los compuestos de la reivindicación 11. De hecho, no existe ninguna sugerencia en el estado de la técnica relacionada con la modificación de procedimientos sintéticos para preparar dichos compuestos ni tampoco con la utilización de dicho microorganismo en la producción de los compuestos de la reivindicación 11".*

Si bien es cierto, no se conocía el uso de la cepa *Myxococcus virescens* ST200611 (DSM15898) para la producción de los compuestos de la reivindicación 11, si es cierto que el estado del arte divulgado en D4 señala dentro de los procesos convencionales para la obtención de compuestos activos el uso de la maquinaria metabólica de diversas especies de microorganismos. Y así lo demuestra también la publicación D1 al respaldo del folio 84 (aparte conclusiones) cuando afirma que el aislamiento de Bengamidas se ha venido realizando a partir de extractos de *Jaspis* cf. *Coriacea* y en general del género *Jaspis/Pachastrissa*. Y en el mismo documento se establece que no hay razones para pensar que la fabricación de Bengamidas se reduzca exclusivamente a este género de microorganismos, abriendo la puerta a que sea posible su fabricación a partir de otras cepas.

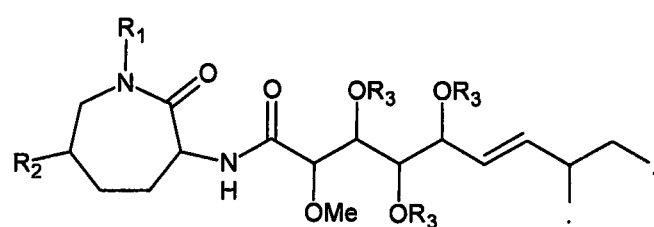
Y dado que las etapas del método reivindicado corresponden a la aplicación de los procedimientos convencionales utilizados para el aislamiento y purificación de una sustancia fabricada a partir de la dinamización de la maquinaria biológica de un microorganismo, es claro que constituye la aplicación de medios técnicos conocidos al caso en concreto de *Myxococcus virescens* ST200611 para la obtención de Bengamidas con un átomo de carbono de más en la cadena lateral del anillo de azepinona, pero este hecho no constituye el despliegue de actividad inventiva tal que amerite su protección, dado que se deriva de manera evidente del estado del arte.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características técnicas de los compuestos reivindicados y las anticipaciones más cercanas reveladas por el estado del arte.

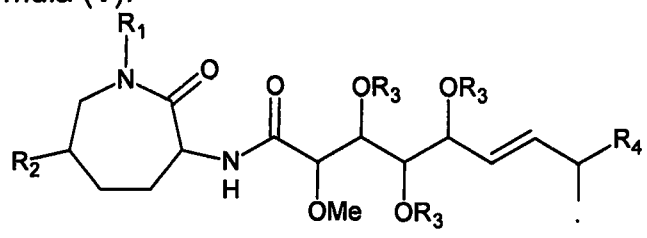
- **Se reivindican compuestos derivados del núcleo de la fórmula (I):**



Donde:

- R₁ es H, alquilo C₁₋₆
- R₂ es H, -OH
- R₃ es H, -C(=O)-alquilo C₁₋₆

En la solicitud también se reivindica un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (V).



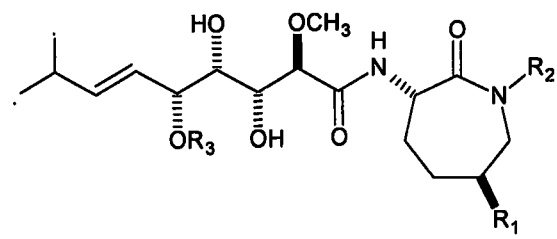
Que comprende las etapas de:

1. Fermentación de la cepa *Myxococcus virscens* ST200611 (DSM 15898) y una de sus variantes y/o mutantes, bajo condiciones adecuadas en un medio de cultivo hasta que se acumule uno o más de los compuestos de la fórmula (V) en el medio de cultivo,
2. Aislamiento de un compuesto de la fórmula (V) desde el medio de cultivo, y
3. Derivatización y/o conversión de compuesto de fórmula (V) en una sal fisiológicamente aceptable, cuando resulte apropiado

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

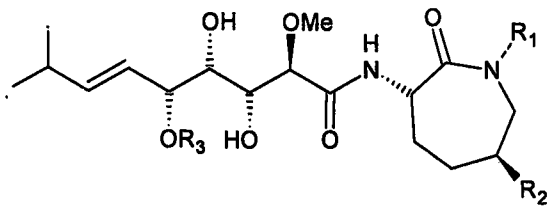
La publicación D1 revela derivados de bengamida que presentan el siguiente núcleo:



Anterioridad D2:

La publicación D2 revela estructuras con actividad farmacológica anticancerígena, específicamente actividad sobre células de carcinoma humano de seno MDA-MB-435 que presentan el siguiente núcleo:

121



Anterioridad D3:
La publicación D3 revela tres productos naturales: bengamida Y, bengamida Z y bengazole Z aislados a partir del extracto acuoso de la esponja *Jaspis sp.* que presentan la siguiente configuración estructural:

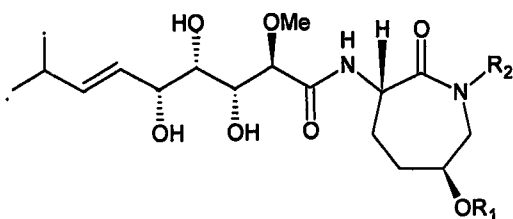


Tabla 1. Comparación técnica

Materia Reivindicada	Antecedente D1 (XP002310387)	Antecedente D2 (XP002310388)	Antecedente D3 (XP002310389)
R ₁ es H o alquilo C ₁₋₆	R ₁ es H, OH	R ₁ es H, Me	R ₁ es H
R ₂ es H, OH	R ₂ es H, CH ₃	R ₂ es H, OH	R ₂ es H, CH ₃
R ₃ es H, -C(=O)-alquilo C ₁₋₆	R ₃ es H	R ₃ es H	
Dentro de las especies químicas reivindicadas se encuentran los siguientes compuestos: Fórmula (II) Fórmula (III) Fórmula (IV)	Bengamida Z Bengamida Y 	Bengamida F Bengamida E 	Bengamida Z Bengamida Y

Análisis de Diferencias Técnicas:

De acuerdo con el contenido y alcance de la materia reivindicada fue posible establecer las siguientes diferencias técnicas con respecto al arte previo:

Con respecto a los tres documentos técnicos D1 a D3 la diferencia técnica estriba en que la cadena de carbonil-alcoxilo que sustituye la posición 3 de las azepin-2-

onas cuenta con nueve átomos de carbono, mientras que en el caso de la materia reivindicada la cadena presenta diez átomos de carbono.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud se presenta un procedimiento alternativo para obtener bengamidas farmacológicamente activas para el tratamiento del cáncer, mediante un proceso fermentativo basado en la capacidad metabólica del microorganismo *Myxococcus virscens* ST200611 (DSM 15898). Dicho microorganismo es capaz de producir nuevos derivados de bengamida que inhiben la proliferación celular en bajas concentraciones.

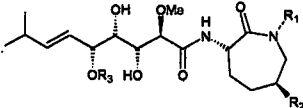
Para ello el señor solicitante aporta datos de concentración citotóxica CT₅₀ expresados en unidades (µm) para los compuestos reivindicados y con referencia particular a los resultados reportados para las bengamidas E y F reveladas por el estado de la técnica, datos que a continuación se transcriben:

Tabla 1: Actividad de las bengamidas en un ensayo de proliferación celular, expresada en CT ₅₀ (µm)		
Compuesto	Hep-G2	Colo 205
(II)	16	27
(IIA)	17	33
(IIB)	6	10
(III)	9	15
(IV)	>40	42
Bengamida E	36	46
Bengamida F	27	33

Y mediante memorial de fecha 13/04/2010 aporta la tabla que a continuación se relaciona de un ensayo MTS con tiempo de incubación de 72 horas y medidas de IC₅₀:

Agente	SENO			GLIOBLASTOMA	COLON		PULMÓN	PRÓSTATA		LEUCEMIA
	MCF7	MDAA1	MDAMB231	SF268	HCT15	HCT116	H460	PC3	DU145	K562
Bengamida E	>10µm	>10µm	0,6 µM	5µM	9µM	1µM	2µM	>10µm	0,5µM	>10µm
Compuesto (II)	9µM	9µM	0,4µM	2µM	2µM	0,4µM	0,9µM	4µM	0,8µM	3µM
Compuesto (III)	NA	NA	0,4µM	1µM	4µM	3µM	0,4µM	1µM	4µM	6µM

Al respecto es preciso señalar que el estado del arte divulgado en D2 reporta datos de concentración mínima inhibitoria expresados en unidades (µM) los que, contrario a lo señalado por el señor solicitante, resultan esperanzadores, como quiera que requieren bajas concentraciones de las bengamidas E y F para inhibir el crecimiento celular de carcinoma de seno humano, en un estudio realizado *in vitro* sobre células MDA-MB-435 (Ver tabla 1 antecedente D2 folio 87).

Estructuras de algunas Bengamidas seleccionadas cuya actividad <i>in vitro</i> fue probada sobre células de carcinoma de seno MDA-MB-435				
				
Bengamida	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (µM)
A (1)	H	O ₂ C(CH ₂) ₁₂ CH ₃	H	0.001±0.0006
B (2)	Me	O ₂ C(CH ₂) ₁₂ CH ₃	H	0.0024±0.0008
E (3)	H	H	H	3.3±1.2
F (4)	Me	H	H	2.9±2.9
P (5)	H	H	O ₂ C(CH ₂) ₁₂ CH ₃	1.2±7.9
Z (6)	Me	OH	H	2.9±1.5

Actividad <i>in vivo</i> de los compuestos 2, 3 y 6 ^a sobre células de carcinoma de seno MDA-MB-435				
Bengamida	dosis (μmol/kg)	%T/C	Δ% corporal peso	muerte/total
B(2)	10	45**	0,5	0/8
	33 (20mg/kg)	31**	-2,3	0/8
E(3)	28	62	8,4	0/8
	84	62	7,1	0/8
	279	19**	6,7	0/8
Z(6)	26	42**	9,5	0/8
	52	41**	0,8	0/8

En consecuencia, no existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado de la diferencia estructural señalada en el aparte anterior, toda vez que el estado del arte reporta que se requieren mínimas concentraciones de los compuestos del estado del arte: bengamida E y F para causar la inhibición del crecimiento celular en ensayos *in vitro*. Y esta situación se reitera en cada uno de los documentos técnicos D1 y D3 en los que se presentan datos de actividad antiproliferativa *in vitro* para las bengamidas E, F, Y y Z del orden micromolar (μM) y en (μg/mL) en los que se evidencia la efectividad farmacológica de los compuestos del estado del arte para el tratamiento del cáncer (ver tabla 4 del folio 85 y tabla 1 del folio 91 de los antecedentes D1 y D3 respectivamente).

Por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que la materia reivindicada carece de altura inventiva y no evidencia un efecto técnico inesperado o sorprendente con el diseño de estructuras tipo bengamida con un átomo de carbono adicional sobre la cadena alcoxílica, por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino, como quiera que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de derivar los elementos técnicos característicos de los compuestos reivindicados.

Con respecto a la materia reivindicada en la cláusula 11 en la que se hace mención a un proceso de fermentación para la obtención de bengamidas mediante la utilización de la actividad metabólica del microorganismo *Myxococcus virscens* ST200611 (DSM 15898) es preciso señalar que el estado del arte revelado en el documento D4 señala como prácticas convencionales y reconocidas para la obtención de productos con actividad farmacológica la utilización de microorganismos que ofrecen ventajas considerables con respecto a los procesos de síntesis química. Y así también se establece en la publicación D1 en el reverso del folio 84, cuando se establece que aunque estas Bengamidas se han venido fabricando por síntesis biológica en cepas como *Jaspis cf. coriacea*, ello no implica ni sugiere que no su puedan obtener a partir de la maquinaria biológica de otros microorganismos.

Así, las etapas señaladas para el proceso de fermentación son el resultado de las acciones sistemáticas y convencionales que se realizan en un laboratorio y son de conocimiento para una persona versada en ciencias bioquímicas y farmacéuticas, por lo que no aportan nada inesperado al estado del arte y constituyen la aplicación de un secuencia lógica de proceso conocida al caso en concreto de *Myxococcus virescens* ST200611 (DSM 15898).

En conclusión, esta Superintendencia reitera que la materia reivindicada en las cláusulas 1 a 12 carece de altura inventiva y se deriva a partir de las enseñanzas divulgadas en los documentos del estado del arte.