

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA

06/09/2010 138
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-038074- -00011-0000

Fecha: 2010-08-26 14:37:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 8

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: Expediente No. **06.038.074**

Solicitud de patente para: **DERIVADOS DE BENGAMIDA, METODO PARA SU PRODUCCION Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RECURSO DE REPOSICION

Yo, **LUIS PATIÑO LEYVA**, mayor de edad, domiciliado e identificado como aparece al pie de mi firma, apoderado de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque en su totalidad la resolución No. 38018 del 27 de julio de 2010 y notificada por edicto desfijado el 19 de agosto de 2010.

1. LA RESOLUCION No. 38018

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. 38018 por la cual se niega la patente que fue solicitada el día 21 de abril de 2006, y que se denomina: **"DERIVADOS DE BENGAMIDA, METODO PARA SU PRODUCCION Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER"**, la cual fue radicada bajo el expediente N° **06.038.074**.



2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 38018

La Resolución 38018 establece en su artículo sexto que las reivindicaciones 1 a 12 contenidas en los folios 114 y 115, no cumplen con el requisito de nivel inventivo frente a los documentos D1 (XP002310387), D2 (XP002310388), D3 (XP002310389) y D4 (Artículo: *Towards novel processes for the fine chemical and pharmaceutical industries*) porque los documentos D1 a D3 presentan datos de actividad antiproliferativa *in vitro* para las bengamidas E, F, Y y Z que evidencian la efectividad farmacológica de los compuestos en el tratamiento del cáncer y porque no existe evidencia técnica que demuestre un efecto inesperado derivado de la diferencia estructural de los compuestos.

Con respecto a la reivindicación 11, en la resolución 38018 se establece que el documento D4 divulgaba como prácticas convencionales y reconocidas para la obtención de productos de actividad farmacológica, la utilización de microorganismos que ofrecen ventajas con respecto a procesos de síntesis química y, que el hecho que D1 divulgue que las bengamidas se han fabricado por síntesis biológica en cepas como *Jaspis cf. coriacea*, no implica que no puedan obtenerse a partir de la maquinaria biológica de otros microorganismos. Concluye que la reivindicación 11 carece de altura inventiva porque relaciona etapas convencionales que no aportan nada inesperado al estado del arte.

En respuesta a los argumentos del solicitante, la resolución afirma que las anterioridades D1 y D2 reportan datos de IC_{50} que son menores a los reportados por el solicitante y que por lo tanto evidencian efectos farmacológicos superiores a los que acreditó el solicitante en la respuesta al oficio No. 475 de 2010. Adicionalmente, reitera que la reivindicación 11 carece de altura inventiva porque D4 divulgaba el uso de maquinaria metabólica de diversas especies de microorganismos para la obtención de compuestos activos y que el documento D1 deja abierta la posibilidad de fabricar bengamidas a partir de otras cepas.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 38018 del 27 de julio de 2010:

DE CO
PERA

3.1 Efecto superior de los compuestos reivindicados con respeto a los divulgados por las anterioridades D1 a D3.

El solicitante respetuosamente reitera los argumentos presentados a favor del nivel inventivo de los compuestos reivindicados dado que estos sí representan un aporte al estado de la técnica tal y como lo demuestran los datos experimentales allegados junto con la respuesta al oficio No. 475 de 2010.

De conformidad con los datos mencionados, de los cuales anexo una copia para su fácil referencia, los compuestos (II) y (III) exhiben una actividad que es por lo menos dos veces superior a la que exhibe la bengamida E en contra de glioblastoma, cáncer de pulmón, leucemia y ciertas líneas celulares de cáncer de colon y próstata. La bengamida E es el compuesto más cercano al compuesto (II) de conformidad con la invención con tan solo una modificación en su estructura (10 átomos de carbono en la cadena en lugar de 9 átomos de carbono). En consecuencia, los cambios en la actividad de los compuestos se deben al cambio específico en la estructura.

En cuanto a la afirmación del señor examinador con respecto a los datos divulgados por D2 que muestran, para la actividad de la bengamida E y F en contra del carcinoma de seno MDA-MB-345, un valor de IC_{50} de 3.3 ± 1.2 y $2.9 \pm 2.9 \mu M$, el solicitante manifiesta que dichas líneas celulares no fueron ensayadas en comparación con los compuestos reivindicados. No obstante, tal como lo demuestran los datos adjuntos, los compuestos muestran una clara superioridad para otras líneas celulares que sí fueron comparadas como por ejemplo, los ensayos para otros tipos de cáncer como glioblastoma, pulmón, leucemia y ciertas líneas celulares de cáncer de colon y de próstata, usando el mismo sistema de prueba. Los resultados que se muestran en la tabla adjunta, son en consecuencia la única comparación válida entre los compuestos reclamados y el arte previo.

Así entonces, no resulta aceptable comparar los resultados proporcionados por D1 y D2 con los reportados por el solicitante toda vez que en los ensayos considerados en dichos documentos se probaron los compuestos para líneas celulares diferentes a las que se probaron en los datos adjuntos. Reitero entonces que contrario a lo afirmado en la Resolución, los compuestos reivindicados sí presentan un efecto superior e inesperado derivado de la diferencia estructural en comparación con la bengamida E para las líneas celulares efectivamente probadas.

Dado que ninguno de los documentos D1 a D3 citados por el señor examinador sugería cómo modificar la estructura de los compuestos del arte previo con el objeto de obtener los compuestos reclamados con las ventajas en cuanto a actividad anticancerígena que



141
413

reporto: **dos o más veces superior a la obtenida para la bengamida E**, se debe reconocer la actividad inventiva de los mismos, puesto que la invención implica un salto cualitativo con respecto al estado de la técnica.

Ahora bien, según el Manual Andino de Patentes, un compuesto químico tiene nivel inventivo cuando:

"Presenta un efecto inesperado. La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera mas común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tiene estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.

El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos o bien ser igual pero con una mejora en los resultados". (Subrayado fuera de texto).

Lo anterior sustenta que la mejora en la actividad que presentan los compuestos de ésta invención, sí constituye un aporte al estado de la técnica teniendo en cuenta que el cambio en la estructura sí conlleva a una actividad anticancerígena muy superior (>2 veces) a la reportada por los documentos citados por ese Despacho.

3.2 Carácter inventivo del procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (V)

Con respecto a la reivindicación 11, los documentos D1 a D3 divulgan el aislamiento de Bengamidas a partir de *Japis cf. coriacea*. Contrario a lo afirmado en la resolución "...el aislamiento de Bengamidas se ha venido realizando a partir de extractos de *Jaspis cf. Coriacea*...además en este documento se establece que no hay razones para pensar que la fabricación de Bengamidas se reduzca exclusivamente a este género de microorganismos...", el solicitante manifiesta que *Japis cf. coriacea* no es un microorganismo sino "una esponja original del arrecife de coral que rodea las islas Fiyi" (ver D2, página 3692, columna izquierda, introducción, líneas 1 a 4 y referencias bibliográficas). Por lo tanto no existe ninguna indicación en el arte previo sobre el hecho que el microorganismo *M. virescens* ST 200611 (DSM 15898) pudiera emplearse para la producción de los compuestos reivindicados. Adjunto para su referencia, una descripción detallada del microorganismo utilizado en esta invención.

Solicito entonces que se reconozca el nivel inventivo de las reivindicaciones, teniendo en cuenta que las modificaciones en la estructura de los compuestos y que la obtención de bengamidas a partir del microorganismo *M. virescens* ST 200611 (DSM 15898) no fueron

142
144

sugeridas por el arte previo y que, en consecuencia, la persona versada en la materia no estaría motivada a modificar las enseñanzas de D1, D2, D3 y D4 con el objeto de desarrollar los compuestos y el procedimiento que se reivindican, compuestos que además tienen una actividad muy superior a la obtenida para compuestos conocidos.

4. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

5. PETICIÓN

Solicito a su Despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. 38018 del 27 de julio de 2010 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocación, otorgue el privilegio de patente a la invención denominada **"DERIVADOS DE BENGAMIDA, METODO PARA SU PRODUCCION Y SU USO PARA EL TRATAMIENTO DE CANCER"**.

6. DIRECCIÓN DEL RECURRENTE

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH

Bruningstrasse 50, Frankfurt am main

Alemania

7. PRUEBAS

Solicito que se tengan como tales:

- Los documentos contenidos en el Expediente No. **06.038.074** de la referencia.
- Los resultados de los ensayos comparativos presentados por el solicitante como respuesta al oficio de fondo No. 475 de 2010, los cuales anexo a este memorial para su fácil referencia.

CONJUNTO DE DOCUMENTOS

1145
143

- La descripción detallada del microorganismo M. virescens ST 200611 (DSM 15898) que no había sido sugerido por las anterioridades como posible fuente para la obtención de bengamidas.

8. NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mi oficina en la **Calle 94 A No. 7 A-09**, teléfono 7560770.

Del señor Superintendente,



Luis Patiño Leyva

C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94A No. 7A-09

Teléfonos: 7560770

26 AGO. 2010

P20208/RECUSRO DE REPOSICION – RESOLUCIÓN 38018

El anterior memorial fue presentado personalmente por

Luis María Patiño Leyva

quien se identificó con la C. de C. No. 2.930.616

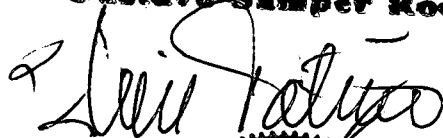
de Bogotá

Tarjeta Profesional No. 2698 C.S.J.

Bogotá, D.C. 26 AGO. 2010

El Notario Veintiseis

Gustavo Samper Rodríguez



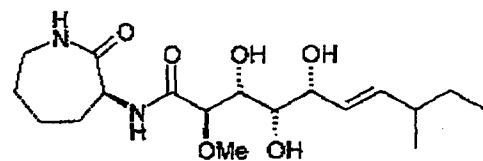
Ensayo: MTS
Tiempo de incubación 72 hrs.
Datos correspondientes a IC₅₀

	SENO			GLIOBLASTOMA	COLON		PULMON	PROSTATA		LEUCEMIA
Agente	MCF7	MDAA1	MDAMB231	SF268	HCT15	HCT116	H460	PC3	DU145	K562
Bengamida E	>10 µm	>10 µm	0.6 µM	5µM	9µM	1µM	2µM	>10 µm	0.5µM	>10 µm
Compuesto (II)	9µM	9µM	0.4µM	2µM	2µM	0.4µM	0.9µM	4µM	0.8µM	3µM
Compuesto (III)	NA	NA	0.4 µM	1µM	4µM	3µM	0.4µM	1µM	4µM	6µM

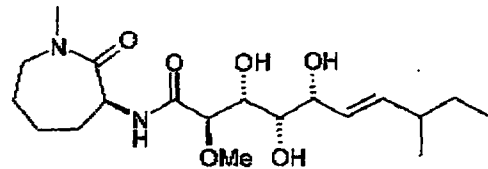
Compuestos (II) y (III) de la presente invención

Compuesto del arte previo

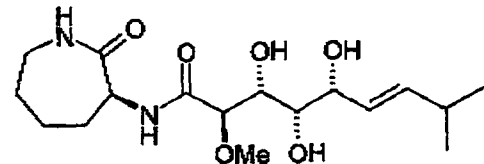
Cpd. (II)



Cpd. (III)



Bengamide E



144

Patent Application in Columbia, Serial No. 06 038074

Strain description *M. virescens* ST200611 (DSM 15898)

M. virescens ST200611 (DSM 15898) belongs to the family *Myxococcaceae* within the order *Myxococcales* and the class *Deltaproteobacteria*. This soil bacteria are rod shaped, aerob and Gram negative. On complex media *M. virescens* ST200611 (DSM 15898) is able to glide and swarm on solid surfaces, which is typical for the so called "gliding bacteria". *M. virescens* ST200611 (DSM 15898) is a mesophilic bacterium with proteolytic activity, which allows him to lyse bacterial and yeast cells but also to grow on complex media containing yeast extract, peptone, casein and others. *M. virescens* ST200611 (DSM 15898) forms characteristic multi cellular orange yellow fruiting bodies, in which the rod shaped vegetative cells differentiate to coccoid myxospores. This myxospores are more resistant to UV, heat and dryness than the vegetative cells, but are different to the endospores of the Gram positive bacteria (e.g. endospores of *Bacillus subtilis*).

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 06038074

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 38018 de 27 de julio de 2010 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

- | | | |
|------|----------------------------|---|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 30 a 51 como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | 1 a 16 Folios: 52 a 54 como se radicó inicialmente
1 a 12 Folios: 114 y 115. |
| 1.3. | <u>Rta. Solicitante:</u> | Folios: 108 a 115 |
| 1.4. | <u>Recurso Reposición:</u> | Folios: 140 a 147 |
| 1.5. | <u>Prioridad:</u> | 24 de octubre de 2003, DE 10349669.6 |

Se aclara que la solicitud de patente se somete a trámite de acuerdo con los Art. 38 a 48 de la Decisión 486, y las modificaciones, conversiones, divisiones o fusiones, solo se pueden presentar antes de la decisión final prevista en el Art. 48; por lo tanto, los datos presentados en este Recurso de Reposición no serán tenidos en cuenta para el actual estudio.

2. Objeto de invención:

La presente solicitud se titula: "Derivados de bengamida, método para su producción y su uso para el tratamiento del cáncer".

El objeto de la presente solicitud se refiere a derivados de bengamida formados, durante la fermentación, por el microorganismo *Myococcus Virescens* ST 200611 (DSM 15898), a su uso para tratar cáncer, a medicamentos que contienen derivados de bengamida, a un método para preparar bengamida de la fórmula (V), y al microorganismo *Myococcus Virescens* ST 200611 (DSM 15898).

De acuerdo con la descripción, 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 Coppatidae, orden Choristida B Astrophrida) 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 *Myococcus Virescens* ST 200611 (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.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A 61K 31/55; A61P 35/00.

3. Respuesta a los argumentos del señor recurrente:

3.1. Fundamentos con respecto a las anterioridades D1 a D3:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "El solicitante... reitera los argumentos presentados a favor del nivel inventivo de los compuestos reivindicados dado que estos sí representan un aporte al estado de la técnica tal y como lo demuestran los datos experimentales allegados junto con la respuesta al oficio N° 475 de 2010" (Folio: 142).

Como se explicó en el examen de negación de la solicitud, los datos de actividad farmacológica que divulga la publicación D2 se evidencia la actividad superior de las bengamidas E y F de orden micromolar. Asimismo, en la publicación D1 (folio: 85) 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 aunque estos compuestos presentan un átomo de carbono adicional en la cadena, demostraron, sobre células de cáncer mamario tanto en ensayos *in vivo* como *in vitro*, que es posible su utilización en el tratamiento del cáncer; adicionalmente los datos de IC_{50} reportados tanto en D1 como en D2 son mejores que los reportados en los ensayos realizados por el señor solicitante, por lo tanto, D1 y D2 evidencian efectos farmacológicos superiores que los que se enseñan en los datos experimentales adjuntos con la respuesta al concepto técnico 137.

El señor recurrente manifiesta lo siguiente: "... los compuestos muestran una clara superioridad para otras líneas celulares que sí fueron comparadas como por

ejemplo, los ensayos para otros tipos de cáncer como glioblastoma, pulmón, leucemia y ciertas líneas celulares de cáncer de colon y de próstata, usando el mismo sistema de prueba... no resulta aceptable comparar los resultados proporcionados por D1 y D2 con los reportados por el solicitante toda vez que en los ensayos considerados en dichos documentos se probaron los compuestos para líneas celulares diferentes a las que se probaron en los datos adjuntos..." (Folios: 142 y 143).

Se revisó nuevamente la tabla del folio: 111 y se observó que aunque se ve un leve aumento de la actividad de los compuestos II y III frente a bengamida E, de todas maneras estos resultados no se pueden extrapolar a todos los compuestos contemplados en la fórmula I de la reivindicación 1 de la presente solicitud (folio: 114), además, que los datos no son estadísticamente representativos. Es arriesgado aseverar que gracias a un carbono en la cadena de bengamida se da una leve mejoría en la actividad que, como se dijo, estadísticamente la diferencia en los datos presentados no es significativa. Por lo tanto, se reitera que los documentos D1, D2 y D3 sí afectan el nivel inventivo de los compuestos de la reivindicación 1 y sus dependientes así como del producto farmacéutico de la reivindicación 8.

3.2. Fundamentos con respecto al nivel inventivo del procedimiento para preparar un compuesto de fórmula V

El señor solicitante señala lo siguiente: "...*Japis cf. coriácea* no es un microorganismo sino una esponja original del arrecife de coral que rodea las islas Fiyi... Por lo tanto, no existe ninguna indicación en el arte previo sobre el hecho que el microorganismo *M. virescens* ST 200611 (DSM 15898) pudiera emplearse para la producción de los compuestos reivindicados... Solicito entonces que se reconozca el nivel inventivo de las reivindicaciones, teniendo en cuenta que las modificaciones en la estructura de los compuestos y que la obtención de bengamidas a partir del microorganismo *M. virescens* ST 200611 (DSM 15898) no fueron sugeridas por el arte previo..." (Folios: 143 y 144).

La reivindicación 9 de la presente solicitud y sus dependientes (folio: 115) se refieren a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula V que comprende: la fermentación de la cepa *M. virescens* ST 200611 (DSM 15898), bajo condiciones adecuadas en un medio de cultivo, aislamiento del compuesto de fórmula V y derivatización de dicho compuesto en una sal, cuando resulte apropiado. Como se puede observar, no se mencionan las condiciones de fermentación, ni el medio de cultivo, ni la forma de hacer el derivado, por lo cual, se trata de un procedimiento que no tiene nada diferente a lo que se hace habitualmente cuando se aíslan compuestos a partir de un microorganismo.

El documento D4 enseña prácticas convencionales y reconocidas para la obtención de productos con actividad farmacológica empleando microorganismos que ofrecen ventajas considerables con respecto a los procesos de síntesis química (ver folio: 97,

párrafo 2, columna izquierda). De igual manera se reitera que en D1 en el reverso del folio: 84, se establece que aunque éstas bengamidas se han venido fabricando por síntesis biológica en cepas como *Jaspis cf. Coriácea* ello no implica que no se puedan obtener a partir de otros organismos.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia enfrentada al problema técnico objetivo planteado en la presente solicitud puede tomar este estado del arte en consideración para resolver el problema indicado relacionado con un procedimiento alternativo para obtener bengamidas farmacológicamente activas mediante un proceso fermentativo convencional, basado en la capacidad metabólica de *M. virescens* ST 200611 (DSM 15898).

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° 38018 donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 12 (folios: 114 y 115).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C., 5 de noviembre de 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 3990	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202005
---	--