

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogado  
DILIA MARIA RODRIGUEZ D' ALEMAN  
[notificaciones@clarkemodet.com.co](mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co)  
[info@clarkemodet.com.co](mailto:info@clarkemodet.com.co)

ASUNTO                      Radicación                      10-98518  
                                    Trámite                              11  
                                    Evento                              378  
                                    Actuación                        519  
                                    Oficio                              51 - 19161  
                                    Folios                              7

Patente de Invención                      ☒                      Patente de Modelo de Utilidad                      ☐  
  
Vía Nacional                                      ☐  
  
Vía PCT (Fase Nacional)                      ☒                      Capítulo I                      ☒                      Capítulo II                      ☐  
  
No. Solicitud Internacional                      PCT/US2009/030771  
Fecha de Presentación Internacional                      12/01/2009

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 comunica:

1. Documentos estudiados

|                            |                  |                      |
|----------------------------|------------------|----------------------|
| Descripción:               | Folios 13 a 80   | 11/08/2010           |
| Reivindicaciones:          | Folios 81 a 100  | 11/08/2010           |
|                            | Folios 271 a 272 | 25/06/2012           |
| Oposiciones:               | Folios 244 a 263 | Lafrancol 14/03/2012 |
| Respuesta del solicitante: | Folios 267 a 270 | 25/06/2012           |
| Prioridad:                 | US 61/020,624    | 11/01/2008           |
|                            | US 61/109,114    | 28/10/2008           |

2. Análisis de la Prioridad

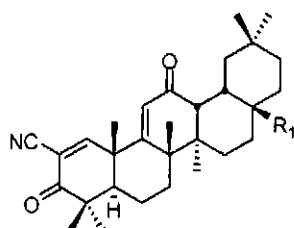
Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486), y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "USO DE TRITERPENOIDES SINTETICOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES"

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar un tratamiento para enfermedades renales, resistencia a la insulina, diabetes, disfunción endotelial, hígado graso y enfermedades cardiovasculares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición que comprende una forma polimorfa de un compuesto de fórmula (I):



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/275; A61K31/4164; A61P3/00; A61P9/00.

#### 4. De la Solicitud de Patente

##### Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud reivindicada ya que se refiere a uso, mientras que las reivindicaciones corresponden a composiciones que comprenden la forma A de CDDO-Me (RTA 402).

##### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1 a 4 carecen de concisión debido a que abarcan un indeterminado número de composiciones posibles. Las composiciones deben caracterizarse por la descripción de su compuesto activo, excipientes, proporciones y cualidades de los excipientes. Se recomienda al solicitante realizar una caracterización correcta de la reivindicación.

La reivindicación 1 hace referencia a un polimorfo, un cristal se puede describir apropiadamente en una reivindicación por sus parámetros fisicoquímicos, tales como:

1. El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal, que es específico de cada polimorfo, por lo cual, si la reivindicación caracteriza el polimorfo mediante este patrón, no se exigirá otro dato.
2. El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90°.
3. Las espectroscopías Raman e IR.
4. La espectroscopía RMN-C13
5. Los métodos de análisis térmico: TGA, DTA y DSC

La reivindicación 3 define los excipientes mediante el uso de términos generales como "carbohidrato", "derivado de carbohidrato", "polímero de carbohidrato", "polímero orgánico sintético", "una sal de ácido orgánico", "una proteína, un polipéptido o péptido", "polisacárido de elevado peso molecular". Las anteriores

expresiones corresponden a géneros funcionales que carecen de soporte descriptivo por no encontrarse divulgadas en el aparte descriptivo. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de composiciones que han sido probadas, es decir, que se encuentren debidamente sustentados.

Las reivindicaciones 1 a 11 (fls. 271 a 272) no están sustentadas en la Descripción porque ya que las reivindicaciones corresponden a generalizaciones muy amplias y no es posible determinar el efecto técnico de las variaciones propuestas, por lo tanto el alcance va más allá que el contenido divulgado en la descripción. Por otra parte, una persona normalmente versada en la materia no puede determinar la utilidad del ilimitado número de composiciones reclamadas.

## **5. Análisis de la Oposición**

### **Argumentaciones de Lafrancol.**

Dique la opositora que la presente solicitud incumple los requisitos de patentabilidad de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la Decisión 486 de 2000. Las composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden administrar un agente de tipo triterpenoide sintético y un segundo fármaco seleccionado de una gran variedad de activos, útiles en el tratamiento de enfermedades son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica. La opositora indica que en "The Merck Index" puede observarse que el principio activo rosuvastatina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable.

### **Respuestas del Solicitante**

Afirma la solicitante que el opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición, ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que la solicitud restringiría el empleo de "ciertas sustancias" y "composiciones farmacéuticas". Agrega la solicitante que la argumentación de la opositora se encuentra basada únicamente en el hecho que las sustancias son ampliamente conocidas y que reivindicaciones de método no son susceptibles de protección en Colombia.

Indica la solicitante que la composición farmacéutica sustentada en la memoria descriptiva da lugar a una composición nueva, la cual tiene efectos diferentes respecto a las composiciones conocidas en el estado del arte, es decir, se reivindica una composición farmacéutica completamente nueva, la cual cumple con los requisitos de patentabilidad. Concluye la solicitante que el opositor no aporta ningún documento o prueba que evidencie la falta de novedad o actividad inventiva de la solicitud, mucho más a la luz del nuevo pliego reivindicatorio.

### **Respuesta del Examinador Técnico**

En relación con los argumentos presentados por la sociedad opositora, esta Superintendencia encuentra que los mismos no sustentan la falta de nivel inventivo, novedad o aplicación industrial de la composición reclamada, por otra parte el anexo presentado (Fls. 250 a 255), no proporcionan información o sugerencia alguna en relación con las composiciones reclamadas. Ahora bien, el método de tratamiento reclamado en el capítulo reivindicatorio original no es patentable como bien lo indica la opositora.

En consecuencia, los documentos y argumentos presentados en la oposición no desvirtúan la Novedad, el Nivel Inventivo y aplicabilidad industrial del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 11/01/2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento                                                             | Título                                                                                                                                                               | Fecha de Publicación |
|------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | J Clin Oncol (Meeting Abstracts) June 2007 vol. 25 no. 18_suppl 14101 | Interim results of a phase I trial with a novel orally administered synthetic triterpenoid RTA 402 (CDDO-Me) in patients with solid tumors and lymphoid malignancies | 2007                 |
| D2   | WO02/47611                                                            | CDDO-COMPOUNDS AND COMBINATION THERAPIES THEREOF                                                                                                                     | 20/06/2002           |

D1 [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18\\_suppl/14101](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/14101) divulga el compuesto RTA 402 (CDDO-Me) un triterpenoide sintético con actividad anticancerígena y antiinflamatoria el cual es administrado por vía oral. (resumen y método).

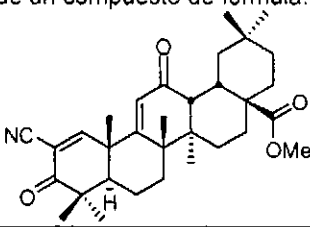
D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=0247611A2&KC=A2&FT=D&ND=4&date=20020620&DB=EPODOC&locale=en> EP enseña composiciones que comprende el compuesto CDDO ácido 2-cyano-3,12-dioxoolen-1,9-dien-28-oico, el cual es un triterpenoide sintético, útil como agente antiproliferativo (pág. 14, líneas 1 a 5). D2 da a conocer las diversas formulaciones farmacéuticas para administración de este tipo de productos que comprenden vehículos, y las formas de sales (págs. 66 a 69).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que comprende una forma polimorfa de un compuesto de fórmula (I).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características esenciales                                                                                                                                           | D1                                                                                                                                                                                                                                                                | D2                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una composición que comprende una forma polimorfa de un compuesto de fórmula:<br> | Composición que comprende el compuesto RTA 402 para ser administrado oralmente (método).                                                                                                                                                                          | Composiciones que comprenden el compuesto CDDO ácido 2-cyano-3,12-dioxoolen-1,9-dien-28-oico, que comprende diversos vehículos y las formas de sales (págs. 66 a 69). |
| Patrón de difracción de rayos X (CuKα) que comprende los pico de difracción significativos en 8.8, 12.9, 13.4, 14.2 y 17.4 °2θ.                                      | El compuesto RTA 402 corresponde a la forma polimorfa con Patrón de difracción de rayos X (CuKα) que comprende los pico de difracción significativos en 8.8, 12.9, 13.4, 14.2 y 17.4 °2θ. Según lo divulgado en la descripción de la presente solicitud (Fl. 48). | No lo divulga                                                                                                                                                         |

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga un producto para administración oral del compuesto RTA 402 que de acuerdo con el aparte descriptivo de la presente solicitud corresponde al compuesto con picos de difracción significativos en 8.8, 12.9, 13.4, 14.2 y 17.4 °2θ (Fl. 48)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la presente solicitud abarca un indeterminado número de composiciones posibles.

Por su parte, el documento D2 enseña composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto CDDO ácido 2-ciano-3,12-dioxoolen-1,9-dien-28-oico, el cual es un triterpenoide sintético, y da a conocer los diversos tipos de vehículos dependiendo de la vía de administración (pág. 14, líneas 1 a 5; págs. 66 a 69).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la anterioridad no especifica el espectro de difracción de rayos X del compuesto activo.

El efecto que logra el incluir composiciones adicionales de RTA 402 a las descritas en D1 no se puede determinar, debido a que la solicitud carece de información que permita evidenciar un efecto técnico inesperado o sorprendente de las composiciones reclamadas con respecto a las previamente en D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo proveer composiciones adicionales a las conocidas en D1 para conseguir formas de administración alternativas de RTA 402?

Sin embargo, la utilización de diversos excipientes y vehículos para el desarrollo de composiciones que comprenden un el agente CDDO ácido 2-ciano-3,12-dioxoolen-1,9-dien-28-oico, ya está divulgada en el documento D2 (pág. 14, líneas 1 a 5; págs. 66 a 69).

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría composiciones adicionales como las que enseña D2 para desarrollar sistemas de administración de RTA 402 alternativos al divulgado en D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-11, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

8. Conclusión

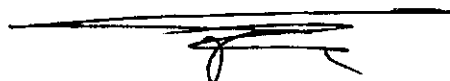
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Item | Documento                                                                | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts) June 2007 vol. 25 no. 18 suppl 14101 | 1-11                       | Nivel Inventivo      |
| D2   | WO02/47611                                                               | 1-11                       | 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 (60) 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito

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 No. 10 de 2001.



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha  
23 OCT. 2012

Elaborado por: Emilce Cano Urrego. *ECU*  
Revisado por: Jacqueline Alfonso.

Journal of Clinical Oncology. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).  
Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: 14101  
© 2007 American Society of Clinical Oncology

**Abstract**

**Interim results of a phase I trial with a novel orally administered synthetic triterpenoid RTA 402 (CDDO-Me) in patients with solid tumors and lymphoid malignancies**

B. J. Dezube, R. Kurzrock, J. P. Eder, J. G. Supko, C. J. Meyer, L. H. Camacho, M. Andreeff, M. Konopleva, L. Lescafe-Matys and D. Hong

Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA; Reata Pharmaceuticals, Inc., Irving, TX

**14101**

**Background:** RTA 402 (CDDO-Me) is a novel synthetic triterpenoid with potent anticancer and anti-inflammatory activity through selective modulation of proteins that respond to changes in oxidative stress, including NF- $\kappa$ B, JNK, and STAT3. Based on preclinical data demonstrating effects on tumors and associated stroma, a Phase 1 dose-finding and pharmacokinetic study was initiated. **Methods:** RTA 402 is administered orally once a day for the first 21 days of a 28-day cycle. Dose escalation is proceeding according to an accelerated titration design until an MTD is reached. **Results:** RTA 402 has been administered to 11 patients at 7 dose levels (5 to 300 mg/day). Cycle 1 data are available for 6 patients. No significant drug-related toxicity has been reported and dose escalation continues in 100% increments. The median biological half-life of RTA 402 was 49 h (range, 18–67 h), and all patients receiving doses  $\geq$  20 mg/day were continuously exposed to plasma levels of the drug exceeding 1 ng/mL. Evidence of antitumor and biological activity has been observed in initial patients. A patient with medullary thyroid carcinoma treated at 5 mg/day has received eight cycles of therapy and has had stable disease with a 70% reduction of calcitonin levels. A patient with metastatic melanoma has experienced disease stabilization through four cycles and remains on study. A second melanoma patient has also experienced disease stabilization through two cycles and remains on study. Radiographic evidence of regressing lesions has been observed in both melanoma patients. Additionally, significant reductions in circulating VEGF, MMP-9, TNF, IL-6, and IL-10, up to 65%, 91%, 90%, 73%, and 70%, respectively, have been observed in at least half of patient samples. Cytokine suppression has correlated with improvements in reported pain and fatigue. **Conclusions:** Orally administered RTA 402 appears well tolerated up to 150 mg/day and with prolonged exposure up to 8 months. Data from initial patients indicate biological activity and suggest clinical benefit, with disease stabilization in several patients who had rapidly progressing disease with high tumor burden. Phase 2 trials are planned.

No significant financial relationships to disclose