

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
cavelier@cavelier.com
clientes@cavelier.com

ASUNTO Radicación 10-152525
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio 6 - - 20110
 Folios 6

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (Fase Nacional) ☒ Capítulo I ☒ Capítulo II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2009/056891
Fecha de Presentación Internacional 04/06/2009

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 66 a 94	03/12/2010	
Reivindicaciones:	Folios 95 a 98	03/12/2010	
	Folios 140 a 141	20/12/2011	
Oposiciones:	Folios 114 a 129	Lafrancol	S.A.
		19/08/2011	
Respuesta del solicitante:	Folios 131 a 137	27/10/2011	
Prioridad:	EP 08157749.6	06/06/2008	
	US 61/078,882	08/07/2008	

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: "COMBINACION FARMACEUTICA"

El problema planteado en esta solicitud consiste en suministrar composiciones para tratar el cáncer.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación farmacéutica que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/496; A61K31/519; A61P1/16; A61P11/06.

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 5 a 10, definen la combinación y el compuesto 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona, por referencia a un uso, en consecuencia estas reivindicaciones se consideran como usos y no son patentables.

5. De la Solicitud de Patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque es general y no permite establecer contenido de la misma, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 1 a 4 no son claras porque se refieren a una "combinación", término que abarca tanto a composiciones farmacéuticas que contienen los dos compuestos, como también a toda forma de administración simultánea o secuencial de los dos agentes activos, lo que está relacionado con un método de tratamiento y por ende no sería objeto de patente. Se recomienda al solicitante ajustar el preámbulo de la solicitud de manera tal que se no exista ambigüedad sobre el objeto reclamado y teniendo en cuenta que el art. 14 de la D. 486 establece que solo se otorgarán patentes a las invenciones que sean de producto o de procedimiento.

La reivindicación 6 incluye la expresión "que está adaptada además para el co-tratamiento con radioterapia", esta frase es ambigua ya que no se indica a qué se refiere con dicha adaptación, o cuales son las características que le permiten cumplir con esta condición. Por otra parte, el co-tratamiento con radioterapia se relaciona con un método de tratamiento y no se considera una característica técnica de producto.

Las reivindicaciones 11 a 13 se relacionan con un kit farmacéutico, al respecto se aclara que el kit-de-partes debe estar conformado por preparaciones combinadas de componentes individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito. Sin embargo, la sola asociación de componentes en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa entre los componentes es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la solicitud de protección mediante patente de un kit-de-partes debe ser considerada cuando el centro de la invención es una combinación nueva de dos o más compuestos conocidos para una finalidad terapéutica específica y el producto será comercializado en forma de kit (denominado también como envase médico, estuche o empaque).

La reivindicación de un kit o empaque médico puede estar conformado por:

- Una composición farmacéutica o medicamento A
- Una composición farmacéutica o medicamento B
- Forma de administración de cada composición farmacéutica o medicamento.
- Instrucciones para la administración de cada una de las composiciones farmacéuticas para conseguir un efecto deseado y la cantidad de la forma de dosificación a ser administrada en un tiempo determinado.
- Envase, recipiente o contenedor.

Se advierte al solicitante que el kit de partes, que contiene los dos compuestos activos de la invención, que se administran preferiblemente al mismo tiempo y por la misma vía de administración, no puede ser una simple agregación de agentes conocidos, sino una combinación con la sorprendente propiedad de que al ser administrados simultáneamente se logre un efecto anti-cáncer mejorado. Adicionalmente, la descripción de los estudios de fase I y II no indican el uso de kits para lograr los resultados de dichos estudios, por lo que no se encuentra sustento descriptivo del kit reclamado.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol

Afirma el oponente que no existe ninguna novedad ni nivel inventivo sobre las combinaciones reclamadas en esta solicitud y allega la monografía que presenta Merck Index del pemetexed, señalando que esta ostenta beneficios patentarios concedidos por la oficina Europea de patentes y por Estados Unidos de América. Concluye la sociedad opositora que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades en la que está implicada la proliferación celular, la migración o apoptosis y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas.

Respuestas del Solicitante

La sociedad solicitante indica que para ser pertinentes en la evaluación de la novedad y el nivel inventivo e la presente invención, la parte opositora debería haber señalado apartes de los documentos más cercanos del estado del arte, donde se revele la composición acá reivindicada y sugerencia o enseñanzas clara para el técnico en la materia que lo llevarían a obtenerla. En el texto de la oposición no se realiza un análisis claro que permita determinar con facilidad por qué el Merck Index afectaría la novedad y/o el nivel inventivo de la presente solicitud. En primer lugar no se indica cuál es el estado del arte más cercano y en segundo lugar, solamente se indican números de patentes o solicitudes de patentes que de acuerdo con la opositora mencionan uno de los componentes de la composición cuando esta incluye dos ingredientes activos. Adicionalmente, la opositora no ha demostrado por qué la presente solicitud podría derivarse de manera obvia a partir de las patentes señaladas que se refieren al pemetrexed y tampoco ha evaluado el efecto técnico de la misma.

Respuesta del Examinador Técnico

En relación con los argumentos y documentos presentados por parte de la sociedad opositora, esta Superintendencia no encuentra información alguna que sugiera a la persona normalmente versada en la materia lograr las combinaciones de la presente solicitud. El documento Merck Index proporciona información general en relación con el compuesto pemetrexed que no se consideran enseñanzas suficientes para

establecer que las combinaciones reivindicadas objeto de la presente solicitud no sean nuevas o carezcan de altura inventiva.

En conclusión, los documentos presentados en la Oposición no desvirtúan la Novedad ni el Nivel Inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

7. 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: 06/06/2008, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2007/057397	Treatment of cancer	24/05/2007
D2	WO2007/071970	Combination therapy	28/06/2007

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=4&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070524&CC=WO&NR=2007057397A1&KC=A1 divulga composiciones que comprenden un inhibidor de la enzima tirosina kinasa que corresponde la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 18) en combinación con otro agente quimioterapéutico (pág. 17 líneas 24 a 31 y pág. 18, líneas 1 a 20).

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007071970A2&KC=A2&FT=D&ND=4&date=20070628&DB=EPODOC&locale=en_EP enseña combinaciones que comprenden ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico conocido como pemetrexed junto con un agente anticancerígeno inhibidor de tirosina quinasa denominado AZD2171 (resumen; pág. 3 líneas 14 a 19).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una combinación que comprende el compuesto 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el compuesto ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente aceptable.

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

Características esenciales	D1	D2
Combinación que comprende:	Composición farmacéutica que comprende:	Combinación que comprende:
3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma	La sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 16)	Un inhibidor de enzima quinasa como AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19)
ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico o una sal farmacéuticamente	Un antimetabolito como un antifolato como el raltitrexed (pág. 18, líneas 5 a 9)	Pemetrexed que es la sal disódica del ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-

aceptable (pemetrexed).		il)etil]benzoil]-L-glutámico (resumen, pág. 4 líneas 19 a 22)
Un kit farmacéutico que comprende los dos agentes.	No se menciona	Un kit que comprende los dos agentes (pág. 8, líneas 9 a 22; reiv. 10)

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 una composición farmacéutica que comprende la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona (pág. 15 líneas 14 a 16) en combinación con un antimetabolito tipo antifolato como el raltitrexed (pág. 18, líneas 5 a 9), el cual es un derivado del ácido L-glutámico, en donde dicha composición es útil en el tratamiento del cáncer y padecimientos relacionados.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D1 consiste en que la presente solicitud sustituye el raltitrexed por otro antifolato derivado del ácido L-glutámico denominado pemetrexed que corresponde a la sal disódica del ácido N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1-H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-L-glutámico.

Por su parte, el documento D2 enseña combinaciones que involucran un inhibidor de la enzima quinasa denominado AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19) y pemetrexed (resumen, pág. 4 líneas 19 a 22), en donde dicha combinación se utiliza en el tratamiento de cáncer asociado con tirosinas quinasas.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el producto de D2 consiste en que en la presente solicitud el inhibidor de tirosina quinasa corresponde a la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona.

El efecto que logra el sustituir un antifolato como raltitrexed por otro derivado del ácido L-glutamico como pemetrexed consiste en lograr una combinación alternativa para el tratamiento del cáncer que comprende una indolinona útil como inhibidor de enzimas quinasas como lo es la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona y un antifolato como pemetrexed. Por otra parte, los resultados de volumen de tumor presentados por el solicitante en la figura 1 no revelan un efecto inesperado o sorprendente ya que el gráfico evidencia tan solo un efecto aditivo que corresponde a la suma de los efectos individuales de cada activo

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el la composición conocida en D1 para hacerlo conseguir una combinación de un inhibidor de enzimas quinasas y un antifolato alternativa?.

Sin embargo, la combinación de pemetrexed con un inhibidor de enzima quinasa para el tratamiento del cáncer, ya está divulgada en el documento D2 en donde el inhibidor de enzima quinasa es AZD2171 (pág. 3 líneas 14 a 19) que junto con el pemetrexed logran inhibir el crecimiento del tumor en una forma más acelerada en comparación con el efecto de cada fármaco por separado a las mismas dosis (pág. 21 líneas 29 a 31)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, interesada en desarrollar una formulación alternativa para el tratamiento acelerado del cáncer y padecimientos relacionados se vería motivada a seleccionar como

antifolato el pemetrexed divulgado en las composiciones de D2 para adicionarlo a la composición que comprende la sal monoetanosulfonato de 3-Z-[1-(4-(N((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metileno]-6-metoxycarbonil-2-indolinona de D1 y llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia. Por otra parte, el documento D2 también menciona el desarrollo de un kit que comprende un inhibidor de la enzima quinasa y un antifolato (pág. 8, líneas 9 a 22; reiv. 10).

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 1 y sus dependientes 2-4 y 11 a 13, es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2007/057397	1-4 y 11-13	Nivel Inventivo
D2	WO2007/071970	1-4 y 11-13	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 06 NOV 2012

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