

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

2020  
Bogotá, D.C.,

Abogada  
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ  
clientes@cavelier.com; cavelier@cavelier.com

|        |            |              |
|--------|------------|--------------|
| ASUNTO | Radicación | 10 152 530   |
|        | Trámite    | 011          |
|        | Evento     | 378          |
|        | Actuación  | 519          |
|        | Oficio     | - - - 186 45 |
|        | Folios     | 6            |

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

Vía Nacional

Vía PCT (Fase Nacional)



Capítulo I



Capítulo II

No. Solicitud Internacional

PCT/EP2009/056895

Fecha de Presentación Internacional

04/Junio/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 95 | 03/Diciembre/2010 |
| Reivindicaciones: | Folios 81 a 83 | 03/Diciembre/2010 |
| Prioridad:        | EP 08157750.4  | 06/Junio/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: "Forma de dosificación farmacéutica para la liberación inmediata de un derivado de indolinona".

El problema planteado en esta solicitud consiste en proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que suministra un perfil de liberación inmediata, que contiene un derivado de indolinona para el tratamiento de una enfermedad o estado elegido entre enfermedades oncológicas, inmunológicas o estados patológicos que implican un componente inmunológico, y enfermedades fibróticas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de dosificación farmacéutica que contiene la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxycarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 9/48, 47/24, 47/44, 31/404.

**4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))**

El objeto de la Reivindicación 19, que se refiere a un procedimiento para el tratamiento, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de las reivindicaciones 15 y 18 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

**6. De la Solicitud de Patente**

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

La Reivindicación 1 no es concisa porque no se encuentra definida señalando particularmente los componentes de la forma de dosificación reclamada, por lo cual no se puede distinguir del arte previo. Se sugiere definirla por sus características técnicas esenciales como lo son los componentes que la conforman y las cantidades de los mismos.

Lo anterior aplica también para las Reivindicaciones 2 – 19, ya que tal como se encuentran definidos no es posible identificar las características técnicas esenciales que las conforman y que las distinguen del arte previo.

Las siguientes Reivindicaciones no son claras porque las expresiones:

| No. | Objeción de claridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 70% (Q65%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos <i>in vitro</i> en las siguientes condiciones de disolución <i>in vitro</i> de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2: Aparato 2 (paletas), medio de disolución con HCl 0.1 M (pH1) y velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, a una temperatura de 37°C". |
| 2   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 70% (Q65%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos <i>in vitro</i> "                                                                                                                                                                                                                                        |
| 3   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q80%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos <i>in vitro</i> "                                                                                                                                                                                                                                        |
| 4   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q80%) de la sustancia activa se disuelve en 45 minutos <i>in vitro</i> "                                                                                                                                                                                                                                        |
| 5   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 85% (Q80%) de la sustancia activa se disuelve en 30 minutos <i>in vitro</i> "                                                                                                                                                                                                                                        |
| 6   | "que presenta perfiles de disolución <i>in vitro</i> comparables independientes a partir de una potencia de dosificación de 5 a 1000 mg de la sustancia activa"                                                                                                                                                                                                                               |
| 7   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima de analito/sustancia activa en plasma en estado estacionario (C <sub>max ee</sub> ) aumenta de una forma proporcional a la dosis"                                                                                                                                                                         |
| 8   | "que suministra un perfil de liberación inmediata en el que el área bajo la curva de concentración en plasma/tiempo del analito/sustancia activa en estado estacionario en un intervalo de dosificación $\tau$ (AUC $\tau$ , ee) aumenta de una forma proporcional a la dosis"                                                                                                                |
| 9   | "que suministra un perfil de liberación inmediata caracterizado porque la sustancia activa alcanza una concentración máxima en plasma en la sangre de un ser humano en menos de entre 0,75 y 6 horas."                                                                                                                                                                                        |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | " que suministra un perfil de liberación inmediata en el que la concentración máxima en el plasma de seres humanos está al menos en el intervalo de 4 ng/mL a 32 ng/mL, con un valor medio geométrico de 14 ng/mL, si se ha administrado una forma de dosificación que comprende 150 mg..." |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

se refieren a resultados a alcanzar y las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Además se recuerda al solicitante que las características técnicas esenciales de una forma de dosificación farmacéutica son referidas a los ingredientes activos que las conforman, sus excipientes y/o sus proporciones. Se sugiere al solicitante eliminar estas expresiones o frases del capítulo reivindicatorio ya que estas le restan claridad a la solicitud.

La Reivindicación 14 no es clara porque los términos "vehículo y un espesante", son términos funcionales que no permiten distinguir la invención del arte previo. Se sugiere definirla por sus características técnicas esenciales como lo son los componentes que la conforman y las cantidades de los mismos.

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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

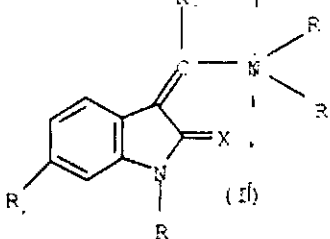
| Item | Documento    | Título                                                                                                                                                                                                       | Fecha de Publicación* |
|------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | WO2007054551 | Combination treatment of cancer comprising EGFR/HER2 inhibitors                                                                                                                                              | 18/Mayo/2007          |
| D2   | WO2006018182 | Combinations for the treatment of diseases involving cell proliferation                                                                                                                                      | 23/Febrero/2006       |
| D3   | WO2006067165 | Medicaments for the treatment or prevention of fibrotic diseases                                                                                                                                             | 29/Junio/2006         |
| D4   | WO2004013099 | 3-z-[1-(4-(n-((4-methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-n-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylene]-6-methoxycarbonyl-2-indolinone-monoethanesulphonate and the use thereof as a pharmaceutical composition | 12/Febrero/2004       |
| D5   | WO2004096224 | Combinations for the treatment of diseases involving cell proliferation, migration or apoptosis of myeloma cells, or angiogenesis                                                                            | 11/Noviembre/2004     |

D1:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007054551&KC=&FT=E&locale=en> EP, divulga (resumen) la administración de agentes para la terapia en cáncer, los cuales pueden ser los agentes 1 o 2, y medicamentos o preparación de tales medicamentos que los contienen.

D2:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006018182&KC=&FT=E&locale=en> EP, divulga (resumen y página 19, líneas 14 – 18) composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades que involucran la proliferación celular, las cuales comprenden un compuesto tal como 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-

piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato en dichas composiciones.

D3:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006067165&KC=&FT=E&locale=en> EP, divulga (resumen) nuevo uso de indolinonas de fórmula (I) sustituidas en la posición 6 y composiciones farmacéuticas que las contienen.



D4:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004013099&KC=&FT=E&locale=en> EP, divulga (resumen y página 1) el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

D5:<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004096224&KC=&FT=E&locale=en> EP, divulga (resumen y página 1) métodos de tratamiento de enfermedades que involucran la proliferación celular, migración o apoptosis o células de mieloma, angiogénesis, que comprenden, entre otros el compuesto 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato y composiciones farmacéuticas que los contienen.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La Reivindicación 1 consiste en forma de dosificación farmacéutica de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato que suministra un perfil de liberación inmediata en el que no menos del 70% (Q65%) de la sustancia activa se disuelve en 60 minutos *in vitro* en las siguientes condiciones de disolución *in vitro* de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.2: Aparato 2 (paletas), medio de disolución con HCl 0,1 M (pH1) y velocidad de agitación de 50 a 150 rpm, a una temperatura de 37°C.

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

| Características esenciales                                     | D1                                                                          | D2                                                                      | D3                                                                            | D4                                                                                                                   | D5                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| forma de dosificación farmacéutica                             | Composición que contiene 50mg de sustancia activa (ejemplos 8, 11, 12 y 14) | Composiciones farmacéuticas (página 28, línea 30 – página 32, línea 29) | Suspensión que contiene 50mg de sustancia activa (página 211-212, ejemplo F6) | Formas galénicas tales como tabletas, cápsulas o una formulación líquida. (página 11, línea 24 – página 12, línea 4) | Diferentes formas de dosificación oral y parenteral (página 59, línea 11 – página 62, líneas 1 – 5) |
| 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil- | 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-              | 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-          | 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-                | 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-                                                | 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-                                      |

|                                                                                            |                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                  |                                                                                                      |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato | -N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (página 21, líneas 17 – 20) | amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (Reivindicación 10 y página 19, líneas 14 – 18) | -N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (página 91, líneas 14 – 17 y página 92, líneas 1 y 2) | anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (página 1, líneas 7 – 10) | -N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato (página 25, líneas 15 – 30) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Las características **esenciales** de la forma de dosificación de la sustancia activa 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato de la Reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1 – D3, los cuales enseñan diferentes composiciones farmacéuticas que contienen 3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato, tales como tabletas recubiertas, cápsulas, cápsulas blandas de gelatina, pellets, polvos para diluir, formas de dosificación líquidas tales como emulsiones, suspensiones, soluciones, jarabes, y elixires, soluciones para inyección e infusión, supositorios para administración rectal, composiciones nasales, bucales o sublinguales, tópicos y preparaciones semilíquidas entre otras (D1: página 50 – página 67; D2: página 29, línea 21 – página 324, línea 4; D4: página 1, líneas 7 – 10); y D5: página 25, líneas 15 – 30) y una suspensión que contiene 50 mg de sustancia activa (3-Z-[1-(4-(N-((4-metil-piperazin-1-il)-metilcarbonil)-N-metil-amino)-anilino)-1-fenil-metilen]-6-metoxicarbonil-2-indolinona-monoetanosulfonato) (D3: página 211-212, ejemplo F6).

En consecuencia, la Reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en los documentos D1 – D3.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 6, 11 – 13, 16 – 17 y las Reivindicaciones independientes 7 – 10 y 14 no mencionan alguna característica que haga nueva a la forma de dosificación de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

9. Conclusión

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|------|--------------|----------------------------|----------------------|
| D1   | WO2007054551 | 1 – 19                     | Novedad              |
| D2   | WO2006018182 | 1 – 19                     | Novedad              |
| D3   | WO2006067165 | 1 – 19                     | Novedad              |
| D4   | WO2004013099 | 1 – 19                     | Novedad              |
| D5   | WO2004096224 | 1 – 19                     | Novedad              |

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.

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: Nelson Ricardo Velasco G  
Revisado por: Jacqueline Alfonso Roza *oket*