4

SIJPERINTENDENCIA BE INDUSTRIA Y CCNERCIO

ECIBO OFICIAL BE CAJA 08 - 32.618

jECHA ABRIL 22 BE 2008

L’E INDJSTRiA’(COMERCIO

No. 04-095472 -00008.6000
F&a 2P08-Q4-2216’,420 Dep. 2020 NUECREACIONI
T PkENTEIYt Eve: 378 FASENACIONALI
. 0 444 RESPUESTAR Folios: 14

NIT: 800176089-2

***** CONS IGNAC ION ****

- -

DEPOSITANTE TIPO PAGO BANCO CUENTA No. PAGO FECHA P60 Vr. PAGO --

PARRA RODRIGUEZ & CAVELIECONSIGNACION BANCO BE BOGOTA 062754387 774432 21/04/2008 10.098.000.00

I* C 0 N C E P 1 0 t$

. ’TRENTI5TICO CONCEPTO TOTAL CONCEPTO --

1 50005-01-03 CANDID BE NODALIDAD V NODIFICA 12 MARCAS V LENAS COMERCIALES 103.000.00
TOTAL: $ 103.000.00

SON: CIENTO TRES NIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO BE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

I -ì

PARPSA, RODRIGUEZ & CAVELIER

SUPERINTENDENCA DE ft4DUSTRIA Y COMERCIO

Bogota, D.C., 22 de Abril de 2008 No. O4.09472 10008.0000
ech 2t-O4-22 16’2O Oep 2020 NUECREACIOM

-

ora Jefe

Ira. 11 ATENTE’Y E" 37 FASENACIOLI
AC EsPjESIAL Folios: 14

Division

Sen
de Nuevas Creaciones - -

Supenntendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Patente: USO DE DERIVADO DE INDOLOPIRROLOCARBAZOL
Y OTRO AGENTE ANTICANCEROSO EN
COMBINACION.

Solicitante: BANYU PHARMACEUTICAL CO. LTD.

Solicitud: PCT/JP02/10186

Expediente: 04.095.472

Me refiero a! auto No. 873 dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 25 de Enero de 2008.

Antes de proceder a responder cada una de las objeciones formuladas por el Examinador, respetuosamente me permito manifestar los siguientes hechos:

(i) Debidamente autorizado por mi Representado se han cancelado las reivindicaciones estudiadas por el Examinador por hacer referencia a formas de administración, y se acompafia un nuevo capftulo reivindicatorio compuesto por siete (7) reivindicaciones, de las cuales la reivindicación 1 estÆ dirigida a proteger una composiciOn farmacØutica como un producto inico que contiene un compuesto de formula IA en combinaciOn con un vehIculo o diiuyente farmacØuticamente aceptable; y un agente antitumoral.

En conexión con la anterior modificaciOn, se ha indicado ademÆs ci nombre [UPAC del compuesto de fOrmula IA, el cuÆl corresponde a 12-f3-D-glucopiranosil-12,13-dthidro-2,10-dthidroxi-6-((2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil) amino) -5H-indo1o[2,3-apirroIo[3,4-clcarbazol-5,7(6H)- diona. Tal como se describe a lo largo de la presente especificaciOn, el compuesto de fOrmula [IA] es referido como el compuesto A, que fue

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

sintetizado de acuerdo con el mØtodo descrito en Bioorg. & Med Chem. Lett., 9, 3307-3312 (1999), ver ejemplo 1.

Adicionalmente, las nuevas reivindicaciones dependientes 1 a 7 corresponden a combinaciones especificas del compuesto de formula LA con los otros agentes antitumorales aill nombrados.

De esta manera, se atiende la sugerencia del seæor Examinador de restringir ci alcance de Las reivindicaciones a aquellas combinaciones que demuestran mayor efectividad; y se elimina cuaiquier referencia a formas de administraciOn simultªnea, separada o secuencial.

(ii) De conformidad con la anterior modificaciOn en ci capItulo reivindicatorio, me permito manifestar al seæor Examinador que debidamente autorizado por mi representado, se ha modificado el tItulo de la invenciOn para que quede como sigue:

"COMPOSICION FARMACEUTICA ANTITIJMORAL DE 12-6-D-GLUCOPIRANOSIL-12,13-DIfflDRO-2,1O-DIHIDROXI-6-((2-fflDROXI-1-(fflDROXIMETIL)ETIL)AMINO)-5H-INDOLO12,3-A1PIRROLO13,4-ClCARBAZOL-5,7(6H)-DIONA CON FLUOROURACILO, DOXORUBICINA, ETOPOSIDO, CISPLATIN, CARBOPLATIN 0 CAMPTOTECINA"

Sobre este particular, me permito manifestar a! Examinador que Østa modificaciOn en ci tItulo obedece a que ci mismo sea consistente con ci objeto que se desea proteger en las reivindicaciones.

Con respecto a las anteriores modificaciones, atentamente me permito resaltar a! seæor Examinador que las mismas no ampilan de ninguna manera ci alcance de la invención, dado que solamente obedecen a restringir ci alcance de las reivindicaciones y atender sus sugerencias para los efectos de claridad de la presente invención.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

3. De acuerdo con ci concepto tØcnico No. 2583, ci seæor Examinador
objeta la claridad de La presente solicitud, con base en los siguientes argumentos:

CLARIDAD DE LA SOLICITUD

(i) El seæor Examinador establece que el preÆmbulode la reivindicación 1
hace referencia a formas de administración que deben ser eliminadas; y ademÆs dicha reivindicación protege varias posibilidades de combinaciones que no estÆn sustentadaspor la descripción.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a! seæor Examinador que ci nuevo capItulo reivindicatorio supera completamente Østa objeción, dado que ahora solamente se protege un Unico producto, no formas de administración, constituido por dos componentes activos especIficos y vehIculos o portadores farinacØuticamente aceptables. AdemÆs, La nueva reivindicación queda restringida a combinaciones mÆs especIficas sustentadas completamente por la descripción.

En consecuencia, atentamente solicito al seæor Examinador se sirva aceptar las nuevas reivindicaciones como sulicientes para superar la claridad, dado que se cumple con las sugerencias propuestas en el nuevo concepto tØcnico.

(ii) Sefiala ci Examinador que La materia de La reivindicación 4 estÆ
completamente incluida en la materia de la reivindicación 1, y no es claro porque no es dependiente de dicha reivindicación.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al seæor Examinador que la reivindicación 4 ha sido cancelada del juego de reivindicaciones, y por ende, cualquier objeción de este tipo queda completamente superada.

4. Dc otra parte, ci Examinador objeta la novedad y el nivel inventivo de la
presente invención con base en la existencia de dos documentos, esto es, US 5922860 (Dl), y ci artIculo cientIfico "The development of combination therapy involving camptothecins: a review of preclinical and early clinical studies" (D3).

91

PAR RODRIGUEZ & CAVELIER

4.1 NOVEDAD

Con respecto a la novedad, el Examinador sefiaia que los documentos Dl y D3 son relevantes para desvirtuar la novedad de la presente invención, dado que Dl revela compuestos derivados de indolopirroicarbazoles con actividad antitumoral de la formula (I), mientras que ci documento D3 revela la terapia combinada de camptoptecina.

Sin embargo, me permito reiterar a! seæor Examinador que las nuevas reivindicaciones I a 7 protegen composiciones farmacØuticas especIficas constituidas por componentes especIficos (a) y (b), que de ninguna manera son reveladas en los documentos Dl o D3.

En efecto, la nueva reivindicaciOn 1 protege de manera especIfica:

"1.- Una composición farmaceutica caracterizada porque comprende, en combinación con un vehIculo o diluyentefarmaceuticamente aceptable:
(a) el compuesto defórmula JA:

12-l3-D-g1ucopiranosil-12,13_dihidro-2,1O-dihidroxj=6((2hjdroxj1 (hidroximetil)etil)amino)-5H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c] carbazol-5,7(6H)-diona, o una sal farmacØuticamente aceptable del mismo; y,

iqb

4

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

(b) un agente antitumoral seleccionado del grupo que comprende 5-fluorouracilo, doxorubicina, etopósido, cisplatin, carboplatin y camptotecina, con la condición de que si el agente antitumoral es 5-fluorouracilo, la composicionfarmaceutica, comprende adicionalmente leucovorin ".

AsI, la nueva reivindicación 1, tal como ahora se modifica, se caracteriza por la combinación de (a) un compuesto de formula A con (b) una agente antitumoral seleccionado del grupo que comprende 5-fluorouracilo, doxorubicina, etopOsido, cisplatin, carboplatin y camptotecina, con la condiciOn de que si ci agente antitumoral es 5-fluorouracilo, la composiciOn farmacØutica comprende adicionalmente leucovorin.

Las nuevas reivindicaciones 2 a 7 solamente obedecen a caracterizar an mÆs la materia de la nueva reivindicación 1 para cubrir cada combinación del compuesto de fOrmula [IA] con otros agentes antitumorales que se establecen en dicha reivindicaciOn 1.

Ninguna de estas combinaciones especIficas de los componentes (a) y (b) estÆ reveiada de manera directa y sin ambigUedades en los documentos Dl y D3. Sobre este particular, me permito liamar la atenciOn del seæor Examinador que no resuita suficiente para desvirtuar la novedad de la presente invenciOn ci hecho que ci documento Dl revele derivados de indolopirroicarbazoi o ci documento D3 revele combinaciones de camptotencina si ninguno de dichos documentos revela de manera directa y sin ambigUedades el producto especIfico propuesto en la nueva reivindicaciOn 1. Una revisiOn detallada de dichos documentos demuestra de manera contundente que la composiciOn farmacØutica protegida en las nuevas reivindicaciones 1 a 7 no estÆcontenida en los documentos citados, y por ende resuitan novedosas a la luz de los preceptos del artIculo 16 de la DecisiOn 486.

Dc esta manera, es ciaro que ninguno de los documentos Dl o D3 revela de manera directa la materia que se reclama en la nueva reivindicación 1, y por ende no pueden afectar la novedad de las composiciones farmacØuticas

reivindicadas.

5

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

4.2 NWEL INVENTIVO

Dado que se ha demostrado que las composiciones fannacØuticas de las nuevas reivindicaciones 1 a 7 no hablan sido reveladas en ninguno de los documentos citados Dl o D3, se debe comprobar ahora que dichas composiciones no habrIan podido ser consideradas como obvias o evidentes para la persona versada en la materia que considerara eventualmente las ensefianzas de los documentos citados. Teniendo en cuenta las modificaciones propuestas, es claro que un anÆlisisobjetivo demuestra de manera contundente que ninguno de los documentos citados por el Examinador, tomados ya sea solos o en combinación, podrIan conducir a una persona versada en la materia de manera evidente al objeto de la presente invención. Adicionalmente, el nivel inventivo de la presente invención se refuerza con el anÆlisis de losdatos experimentales aportados por el solicitante que constituyen un verdadero aporte para el tratamiento del cancer.

En cuanto a la obviedad de las composiciones farmacØuticas protegidas en la presente invención, me perniito reiterar a! seæor Examinador que las nuevas reivindicaciones 1 a 7 estÆn dirigidas a proteger una composición especIfica constituida por los componentes (a) y (b), las cuales no son reveladas ni sugeridas por ninguno de los documentos. En este orden de ideas, el seæor Examinador puede notar que el documento Dl solamente describe el compuesto A por si mismo, pero no describe ni sugiere combinación alguna de Øste compuesto A con un agente antitumoral. Sin esta ensefianza, Dl no puede hacer obvia la presente invención.

Dc manera similar, el seæor Examinador puede notar que el documento D3 solamente describe la combinación de irin6tecan o topotecan con otro agente antitumoral tal como etopósido, Doxorubicina, 5-fluorouracilo, pero no describe ni sugiere combinaciones del Compuesto de formula A, cuya estructura qulmica difiere completamente de aquella del irinotecan o topotecan, con otro agente antitumoral.

Aün combinando las enseflanzas de los documentos Dl y D3, una persona versada en la materia no hubiera Ilegado fÆcilmente a la composiciOn farmacØutica de la presente solicitud propuesta en las nuevas reivindicaciones 1

6

PARRA, RODRIGUEZ & CAVEUER

a 7. Sobre este particular, me permito reiterar al seæor Examinador que no es suficiente argumento para desvirtuar ci nivel inventivo de la presente invención el hecho que el documento Dl revele el compuesto de formula A o que el documento D3 revele la combinaciOn de irinotecan o topotecan con otros agentes antitumorales, Si mnguno de los documentos, solos o combinados, sugiere la combinación especIfica del compuesto de fOrmula IA con agentes antitumorales especIficos, como asI se requiere en la presente invenciOn.

Ahora bien, con respecto a la actividad y los efectos tØcnicos de la novedosa composiciOn farmacØutica resulta necesario analizar de manera objetiva los datos proporcionados por ci solicitante En efecto, la combinaciOn farmacØutica reivindicada exhibe un efecto sinØrgico antitumoral inesperado, tal como se expone a continuaciOn:

(1) CombmaciOn del Compuesto A con 5-fluorouracilo (5-FU) ma’s leucovorin

Tal como se ilustra en las Tablas 3 y 4 de la descripciOn, ci uso combinado del compuesto A con 5-FU/leucovorin mostrO de manera inesperada una significante inhibiciOn del crecimiento del tumor, lo cuÆlse interpreta como un efecto sinØrgico.

(2) Combinación del compuesto A con doxorubicina (adriamicina; ADM)
Tal como se muestra en ci ejempio 1, ci mØtodo de isobolograma (G. G. Steely M Peckham, mt. J Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5, 85-91 (1979)) hace posibic cvaivar la interacciOn de fÆnnaco con dos fÆrmacos,ya sea que la interacción sea sinØrgica, aditiva o antagOnica.

Con base en ci mØtodo de isoboigrama, la combinaciOn del compuesto A con doxorubicina adriamicina (ADM), exhibe efecto sinØrgico en contra de cØlulas cancerosas de vejiga humana J82, ver Tabia 1.

Tal como se explica en ci ejemplo 2, la relaciOn de la duraciOn de vida incrementada (ILS%) se determinó de acuerdo con la siguiente ecuaciOn:

ILS% = ((el nUmero de dIas que sobreviviO para ci grupo tratado con

7

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

fÆrmaco)/(el niJmero de dIas que sobrevivió para el grupo de control sin fÆrmaco)-1)x100.

El indice de combinación (Cl) que muestra el efecto de combinación se determinó mediante la siguiente ecuación de conformidad con ci mØtodo de Uchida et al. (Uchida et al., Gan a Kagaku Ryouhou (Cancer and Chemotherapy), 25, 75-78 (1998)) basado en el ILS% obtenido del tratamiento usando un fÆrmacoy el ILS% obtenido del tratamiento combinado.

CI = ILS% del tratamiento combinado/(ILS% con J-107088 (compuesto
A) solo + ILS% con otro fÆrmaco)

El efecto presentado por el uso combinado de dos fÆrmacos se evaluó
como sigue con base en CI.

CI>!: efecto sinØrgico, CF1: efecto aditivo, CI>!: efecto antagonistico 4

Como es evidente de la Tabla 2, el uso combinado del Compuesto A. con doxorubicina (adriamicina; ADM), exhibe efectos antitumorales de carÆcter sinØrgico, si se compara con la administración de manera independiente del compuesto A o doxorubicina (adriamicina; ADM) debido a que el valor CI es 1.72.

AdemÆs del efectosinØrgico explicado anteriormente, las Tablas 5 y 6 muestran que la combinación del Compuesto A (5mg/kg) con doxorubicina (adriamicina; ADM) (0.3mg/kg) reduce de manera significativa la cantidad de cada fªrmaco, reduciendo de manera muy remarcada los efectos colaterales, en comparación con la administración de manera independiente del compuesto A (25mg/kg) o de la doxorubicina (adriamicina; ADM) (1.5 mg/kg).

(3) Combinación del compuesto A con etopósido (VP -16)
Tal como se muestra en la Tabla 2, ci uso combinado del Compuesto A
con etopósido (VP-16) exhibe efectos antitumorales sinØrgicos, en comparación con la adniinistración de manera independiente del compuesto A o del etopósido (VP-16), debido a que el valor CI es 3.33

8

43)V

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

(4) Combinación del compuesto A con Cisplatin (CDDP)
Con base al mØtodo de isobolgrama, la combinación del Compuesto A
con Cisplatin (CDDP) exhibe efectos sinØrgicos en contra de 10 siguiente (i) CØlulas cancerosas de intestino grueso humanas HCT116, (ii) cØlulas cancerosas de lengua humana SCC-25, (iii) cØlulas cancerosas pulmonares de cØlulas no peqüefias humanas A427 y (iv) cØlulas cancerosas de vejiga humana J82, ver cuadro 1 y Figura 1.

TambiØn, tal como se muestra en la Tabla 2, ci uso combinado del Compuesto A con Cisplatin (CDDP) exhibe sinergia, en comparación con la administración de manera independiente del compuesto A o del Cisplatin (CDDP), debido a que el valor CI es 1.38

(5) Combinación del compuesto A con Carboplatin (CBDCA)
Con base al mØtodo de isoboigrama, la combinación del compuesto A
con Carboplatin (CBDCA) exhibe efecto sinØrgico en contra del CØlulas cancerosas de intestino grueso humanas HCT116 ver Tabla 1 y Figura 2.

(6) Combinación del compuesto A con camptotecina (CPT)
Con base al mØtodo de isoboigrama, la combinación del compuesto A
con camptotecrna (CPT) exhibe efecto smergico en contra de lo sigulente: (i) CØlulas cancerosas de intestino grueso humanas HCT116, (ii) cØlulas cancerosas de lengua humana SCC-25, (iii) cØlulas cancerosas pulmonares de cØlulas no pequeflas humanas A427; y, (iv) cØlulas cancerosas de vejiga humana J82, ver cuadro 1.

Dc conformidad con lo anterior, las combinaciones que se reciaman muestran efectos antitumorales sinØrgicos e inesperados con respecto a las composiciones disponibles convencionaimente. Asi, es ciaro que la materia que se reciama involucra una actividad inventiva, mÆs que una situación obvia. En palabras concretas, un experto en la materia no hubiera liegado fÆciimentea concebir la combinación que se reciama que muestra un efecto antitumoral sinØrgico. En efecto, los resultados experimentales propuestos con ci presente escrito demuestran que las combinaciones especIficas protegidas por el solicitante si exhiben tin efecto sinergIstico en la actividad anti-tumoral. Y esta efecto

9

PARRA. RODRIGUEZ & CAVELIER

sinergIstico en la actividad anti-tumoral es significativamente superior con respecto a los compuestos del documento Dl o las combinaciones del documento D3. Mi las cosas, los datos experimentales demuestran de manera contundente que las combinaciones farmacØuticas espeelficas de la presente invención constituyen un verdadero aporte al estado de la tØcnica porque sus efectos sinergIsticos en ci tratamiento del cancer son superiores con respecto a la de compuestos similares disponibies en el estado de la tØcnica.

Por consiguiente, es completamente ciaro que la persona versada no tendrla motivación aiguna para partir de las ensefianzas de Dl para ilegar de manera evidente al objeto de la presente invenciôn. Ante esta situación tØcnica no se puede hablar de obviedad de la presente invención.

En consecuencia, es claro que la presente invención cumple con el requisito de NOVEDAD requerido sobre las enseflanzas de las referencias citadas, toda vez que ninguno de dichos documentos ensefia dc manera directa y nada ambigua las composiciones farmacØuticas especIficas protegidas en la nuevas reivindicaciones 1 a 7, Adicionalmente, la presente invención cumple con ci requisito de NIVEL INVENTIVO, dado que ninguno de los documentos citados por ci Examinador permitirla a una persona versada en la materia llegar de manera evidente a la materia objeto reivindicado en la presente solicitud,.

5. Anexo me permito presentar:

(i) Recibo el cuÆi acredita el pago de las modificaciones realizadas y
expuestas anteriormente;

(ii) Copia de las pÆginas 36 y 37 de las reivindicaciones, en las cuales se
han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

Adjunto sustitución de poder que me faculta para actuar en el asunto de la referenciÆ.

tDafiora Jefe,

VaLr(l
C C 35.455.268 e Usaquen
T.P. 76985

10

REIVINDICACIONES

5 1.- Una composiciOn farmacØutica caracterizada porque comprende, en combinaciOn con un vehIculo o diluyente farmacØuticamente aceptable:

10

20

(a) el compuesto de formula IA

1 2--D-gIucopiranosiI-1 2,1 3-dihidro-2,1O-dihidroxi-6-((2-hidroxi-1 -(hidroximetil)etil)amino)- 5H-indolo[2,3-a]pirrolo[3,4-c]carbazol-5,7(6H)-diona, o una sal farmacØuticamente
aceptable del mismo; y,

25 (b) un agente antitumoral seleccionado del grupo que comprende 5-fluorouracilo, doxorubicina, etopôsid, cisplatircarboplatin y camptotecina, con la condiciôn de que
si el agente antitumoral es 5-fluorouracild, la composiciOn farmacØutica, comprende adicionalmente leucovorin.

30 2.- La composiciOn farmacØutica de conformidad con la reivindicaciOn 1, caracterizada ademÆs porque el agente antitumoral es 5-fluorouracilo, en donde la composiciôn comprende adicionalmente leucovorin.

3.- La composiciOn farmacØutica de conformidad con la reivindicaciOn 1,
35 caractenzada ademÆsporque el agente antitumoral es doxorubicina.

PARRA, RODRIGUEZ & CAVELIER

Bogota, D.C., Enero 18 de 2008

Seæores

Divisjóji de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industrja y Comerejo La Ciudad

Carrera 9 No. 74-08 of. 504
Bogota, D.C. Colombia
TelØfono: +57(1)376 4200
Fax: +57(1) 376 1707
prc@prc-laws.com

Ref.: Expediente 01 093 4 Patente: rg1 vdoiop /fJ1OCGdrf)I Clase: OCpte. Cri1-r-’cu s 1

r j

Ernesto Cavelier Franco, mayor de edad, domiciliado en Bogota, identificado
mi

con la cØdula de ciudadanIa 19.081.620 de Bogota y T.P. 11.519, actuando en calidad de apoderado en el expediente de la referencia, por medio del presente

Williamson,

escrito sustituyo poder a mi conferido a Helena Camargo mayor de edad, doniiciliada en Bogota, con cØdula de ciudadanja nImero 35.455.268 de Usaquen y T.P. 76.985
Atejitamente,

<Lj4Qilo <fnW AJ-
Ernesto Cavelier Franco

C.C. 19.081.620 de Bogota
T.P. 11.519

Aceptg:.

TTf%Y1t 4j
Esidop1i7ä
tCONOCIZ SuCOfJENIDO par:
C-,-e)’-L2 ("---.--.

FP -. Nit. 830.008.752-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, D.C.

Abogado
ERNESTO CAVALIER FRANCO

ASUNTO Radicación 0495472
TrÆmite 011
Evento 378
ActuaciOn 411

Oficio 97 7
Folios

Patente de lnvenciôn

Via Nacional E

Via PCT fase nacional) D

No. Sol. Internacional

Fecha de Presentaciôn Internal.

Patente de Modelo de Utilidad

Cap.I

PCT/JP02/10186.

26/03/2002.

Cap. II

 I

2

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de Ia Decision 486 de Ia ComisiOn de Ia Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripciôn: Folios: 58 a 93 como se radicO inicialmente.
Folios: 58 a 93, el interesado solicita eliminar Ia
Frase "cantidad terapØuticamente aceptable" de Ia.
DescripciOn.

1.2. Reivindicaciones: 1 a 35 Folios 94 a 70 como se radicó inicialmente
I a 7, Folios 203 a 204 modificado.

1.3 Prioridad: Folio: 01
26/03/2002, JP, 200284677.

1.4 Respuesta del solicitante Folios: 193 a 205.

M, I
e7

2. Objeto de la invención:

TItulo de la solicitud: USO DE DERIVADO DE INDOLOPIRROLOCARBAZOL Y OTRO AGENTE ANTICANCEROSO EN COMBINACION.

Reivindicación 1: Una composición farmacØutica, caracterizada porque comprende en combinaciôn con un vehIculo farmacØuticamente aceptable:

a) Un compuesto de fOrmula IA:

y b) Un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracillo, doxorubicina, etopOsido, cisplatin, carboplatin y campotecina, con la condiciOn de que si el agente antitumoral es 5-fluorouracilo, la composición farmacØutica, comprende adicionalmente leucovorin.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer preparaciones combinadas para incrementar sinergIsticamente la actividad antitumoral.

Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona una composiciOn farmacØutica que comprende, en combinaciôn con un vehIculo o diluyente farmacØuticamente aceptable: a) un compuesto de fOrmula IA y b) un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracilo, doxorubicina, etopósido, cisplatin, carboplatin y campotecina, con la condiciôn de que si el agente antitumoral es 5-fluorouracilo, la composicion farmacØutica, comprende adicionalmente leucovorin.

Una vez catalogada la invenciOn esta se clasificô en la secciOn: A61 K3117056, 3114745,31/282,31/24,31/704,3117048, 31/519,45/00, A61 P35/00,43/00.

3. De la solicitud de Patente (segün el caso)

3.1 Titulo: El tItulo presentado con eSte nuevo capitulo reivindicatorio, da a entender que se reivindica una composiciOn con todos los principio activos incluidos dentro de la misma composicion; lo cual no es claro ni concordante con el objeto de la invenciôn.

4. DeterminaciOn del Estado de la TØcnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la TØcnica es:

Fecha de presentaciôn de la solicitud priontaria: Marzo 26 de 2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizO la büsqueda en el estado de la tØcnica de documentos relacionados con la solicitud encontrÆndose los siguientes documentos mÆs relevantes:

No Documento Titulo Fechade

Publicació,c*
The development of combination therapy
D3 ArtIculo Cientifico involving camptotheciris: a review of 1998; 24:205-220
preclinical and early clinical studies*
Antitumor Indolopyrrolocarbazole
Dl US5922860 derivatives 1999-07-13

Cancer Treatment Reviews 1995; 24; 205-220.

5. AnÆlisis de patentabilidad (segün requisito) (artIculo 14 0486)

5.1 Nivel inventivo (artIculol8 D486)

La reivindicación 1, se refiere a una composición farmacØutica, caracterizada porque comprende en combinación con un vehIculo farmacØuticamente aceptable:

a) Un compuesto de fOrmula IA:

y b) Un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste de: 5-fluorouracilo, doxorubicina, etopOsido, cisplatin, carboplatin y campotecina, en donde, Si la preparaciôn contiene 5-fluorouracilo, con la condición de que si el agente antitumoral es 5-fluorouracilo, la composición farmacØutica, comprende adicionalmente leucovorin.

Dicha composiciôn esta afectada en su nivel inventivo por el siguiente
documento mÆscercano encontrado en el Estado de la TØcnica:

D3 (folios 173-184) que se refiere al desarrollo de terapias combinadas, con compuestos de camptotecina que son inhibidores de topoisomerasa I, at igual que el compuesto de fOrmula IA, las cuales mostraron efecto sinØrgico, por ejemplo:

- Camptotecina con otros inhibidores de topoisomerasa I como cisplatin y carboplatin.

- Inhibidores de topoisomerasa I, con Inhibidores de topoisomerasa II como el etopOsido y la adriamicina (doxorubicina).

- Inhibidores de topoisomerasa I, con 5-fluorouracillo (inhibidor de la timidilate sintasa) y leucovorin.

K9

Dl (folios 148-151) divulgaba el compuesto de formula IA, inhibidor de topoisomerasa I, con actividad antitumoral.

La diferencia con las combinaciones divulgadas en D3 es que en la solicitud, el inhibidor de topoisomerasa I es el compuesto de formula IA, to cual no parece conceder un efecto tØcnico inesperado a las combinaciones reivindicadas, ya que para un experto en la materia seria obvio intercambiar el inhibidor de topoisomerasa I, divulgado en las combinaciones de D3 por el compuesto de
fOrmula IA, con la expectativa de obtener el efecto sinØrgico de las
combinaciones reveladas en D3.

El problema planteado en esta solicitud que es la necesidad de proveer preparaciones combinadas para incrementar sinergIsticamente la actividad antitumorat, ya se habla resuelto mediante las combinaciones divulgadas en D3.

Por esta razOn se considera que las combinaciones reivindicadas son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

AdemÆs con los datos presentados por las combinaciones reivindicadas en (cuadro 2, folios 88 y 89) y (cuadro 3, folio 90. grupo 4), no se puede evidenciar un efecto sinergIstico superior al de las combinaciones reveladas en el estado de la tØcnica, dado que no se presentan comparaciones de sinergia, con efecto antitumoral, entre las combinaciones reivindicadas y las divulgadas, que evidencien claramente la superioridad de las reclamadas.

En consecuencia, dado que Dl (folios 148-151) divulgaba el compuesto de fOrmula IA con actividad antitumoral y D3 (173-184) divulgaba previamente combinaciones que mostraron sinergia con actividad antitumoral, una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia lograrla la composición de esta reivindicaciôn, combinando estos dos documentos y asi obtener una composiciOn alternativa, con una actividad antitumoral.

Por to tanto la reivindicaciOn I y sus dependientes 2-7, no tienen Nivel Inventivo,

6. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados
as!:

No Documento Reivindicaciones Requisito que afecta afectadas
D3 Articulo Cientlfico 1-7 Nivel InvØntivo
Dl US5922860 1-7 Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante presenta un nuevo capitulo reivindicatorlo el cual se tuvo en cuenta para realizar el anÆlisis depatentabitidad.

Es importante mencionar que el anÆlisis de nivelinventivo serealiza soportado en dos documentos y no efectuando el anÆlisis porseparado de los documentos.

El solicitante en su repuesta (folio 202), manifiesta que: "el efecto sinergistico en la actividad antitumoral es significativamente superior con respecto a los compuestos de Dl o a las combinaciones del documento 03".
La anterior afirmación, no es mostrada en la descripción de la presente solicitud, porque no existen comparaciones de sinergia, con efecto antitumoral, entre las combinaciones reivindicadas y las divulgadas, que evidencien claramente la superioridad de las reclamadas.

En curnplimiento del articulo 45 de la DecisiOn 486 de Ia Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dIas contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicaciôn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiOn, se denegara la patente.

NotifIquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto del titulo prig toe la Circular Unica No 10 de 2001.

ALIX CARMEN4 CESPEDES DE VERGEL
Jefe de Division 4e Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciôn en lista, de fecha

CONCEPTO TECNICO No.1609 EXAMINADOR TECNICO
COdigo No.202078