

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

2020
Bogotá, D.C., 25/03/2008

Abogado
Alicia Lloreda Ricaurte
(Apoderado)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003253- -00006-0000

Fecha: 2008-04-03 14:19:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	03 3253
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	4654
	Folios	009

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

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 le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 43 a 56
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 57 a 64 Modificaciones no PCT
Folios: 93 a 101 Conforme a publicación WO
- 1.3. Datos PCT:
- | | |
|-----------------------------|----------------|
| Solicitud Internacional: | PCT/EP01/07059 |
| Capítulo II | |
| Fecha Sol. Internacional: | 20/06/2001 |
| Publicación. Internacional: | WO01/97789 |
| Fecha Pub. Internacional: | 27/12/2001 |
| Fecha Inicio Fase Nacional: | 23/01/2003 |
| Fecha Sol. Nacional: | 20/01/2003 |
- 1.4. Prioridad: GB 0015444.3 de 23/06/2000

2. Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486 y artículo 22 Tratado PCT)

Como puede entenderse de la lectura del capítulo publicado en fase internacional la materia reclamada trata de una composición farmacéutica que comprende un derivado de acrilol distamicina en combinación con un inhibidor de topoisomerasa I o II, un producto que comprende la combinación, el uso y el método de tratamiento farmacoterapéutico basado en la actividad de la combinación. El solicitante en un intento desafortunado por modificar el alcance de la invención elimina parte de las

reivindicaciones de método y presenta un nuevo capítulo reivindicatorio que modifica sustancialmente el publicado en fase internacional sin que se efectúe el pago correspondiente por efecto de la modificación del capítulo reivindicatorio.

Si bien, mediante memorial de fecha 07/04/2003 incorpora de manera oportuna el desprendible de pago correspondiente a la tasa por modificaciones, dicho pago incumbe exclusivamente a la modificación del título y del resumen, objeto y finalidad de la invención así como de la página 1 del capítulo descriptivo y no hace mención alguna a la modificación efectuada sobre el capítulo reivindicatorio allegado con motivo del inicio del trámite en fase nacional.

Al presentarse un pliego reivindicatorio en fase nacional que no responde a ninguna de las modificaciones previstas por el Tratado de Cooperación en materia de patentes en fase internacional, es decir, a las modificaciones previstas por el artículo 19 y 34 del texto normativo del PCT, se exceden las facultades que confiere el tratado al solicitante para modificar el pliego reclamado. Motivo por el cual el nuevo clausulado no podrá tenerse en cuenta dado que las cláusulas 1 a 15, producto de las modificaciones realizadas *mutuo proprio* no cumplieron con parte de los requisitos establecidos por la Circular Única para la modificación de la solicitud como es el caso del pago de la tasa correspondiente.

Así las cosas, esta Dependencia procederá a realizar el examen correspondiente al clausulado originalmente presentado en fase internacional en virtud de las disposiciones normativas que reglamentan el ordenamiento jurídico andino, esto es, al texto originalmente publicado por la oficina internacional, por cuanto las modificaciones realizadas no responden a las previstas por el tratado y no cumplen con las formalidades respectivas.

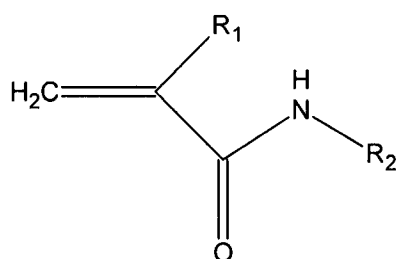
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud (página 66)

Composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de acrilóil distamicina e inhibidores de topoisomerasa I y II

Reivindicaciones

Reivindicaciones 1 a 7 y 22: Se reivindican composiciones farmacéuticas que comprenden un derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I):



Y un inhibidor de topoisomerasa de tipo I y II

Reivindicaciones 8 a 12: Se reivindican productos que contienen la combinación farmacológica.

Reivindicaciones 13 a 19: Se reivindica el uso de la combinación farmacológica en la forma de medicamento.

Reivindicaciones 20 y 21: Se reivindica un método para el tratamiento humano basado en la administración de la composición.

Sustento Descriptivo

La invención se relaciona con el campo del tratamiento del cáncer y ofrece una composición antitumoral conformada por un derivado sustituido de acrilóil distamicina y un inhibidor de topoisomerasa de tipos I y II que tienen efectos sinérgicos antineoplásicos.

Los derivados de distamicina son agentes citotóxicos útiles para la terapia antitumoral y los inhibidores de topoisomerasa I son derivados de campotecina como CPT-11, Topotecan, 9-amino-campotecina, 9-nitro-campotecina, entre otros.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/70** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

4. De la solicitud de Patente

4.1. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

- La cláusula 8 y sus dependientes 9, 10, 11 y 12 hacen referencia a productos que comprenden un derivado de acrilóil distamicina de la fórmula (I) y un inhibidor de topoisomerasa de tipo I o II en la forma de una preparación que contiene la combinación, sin embargo se precisa que dicha combinación se usa de manera simultánea, separada o secuencial para el tratamiento de tumores, es decir, el solicitante determina que finalmente además de reclamar las composiciones farmacéuticas reclama cualquier clase de embalaje o kit que permita conservar los productos de manera independiente y que permita administrar las sustancias activas de manera simultánea o secuencial. Este hecho implica que se pretende protección no solamente para el producto farmacéutico denominado composición sino para el kit o producto que presenta formulaciones individuales, separadas e independientes tanto de derivados de acrilóil distamicina como de inhibidores de topoisomerasa I y II, hecho éste que desfigura el propósito de reclamar composiciones que contienen la combinación farmacológica por su sinergia.
- En cuanto a la definición del activo por el grupo farmacofórico, es decir como derivado de acrilóil distamicina, es preciso requerir al solicitante para que identifique de manera inequívoca la(s) denominación(es) común(es) de los compuestos que se catalogan en dicho grupo porque tal y como se definen no permiten una interpretación inequívoca del verdadero alcance de la invención, tampoco se deben definir mediante códigos que no permiten identificar las características esenciales de los fármacos presentes en la combinación.

De otro lado, se menciona en el capítulo descriptivo la generación de un efecto sinérgico cuando se administran combinaciones de derivados de acrilóil distamicina con inhibidores de topoisomerasa, sin embargo, deja de lado el señor solicitante la definición técnica de efecto sinérgico¹, el cual se predica de la combinación íntima de sustancias activas y no de su categoría farmacológica, ya que la consecuencia

¹ Efecto sinérgico: Aquel que se produce cuando el efecto conjunto de la presencia simultánea de varios agentes supone una incidencia ambiental mayor que el efecto suma de las incidencias individuales contempladas aisladamente.

inesperada de la composición de las mismas se deriva de la relación estructura actividad de los fármacos con el receptor endógeno y evidentemente de la dosis requerida, la que resulta sustancialmente menor que la necesaria cuando se administran de manera individual e independiente.

Así las cosas, es preciso requerir al señor solicitante en los términos del presente examen técnico para que defina el objeto real de su invención y determine si pretende protección para un resultado futuro a obtener o para un objeto específico, dado que la definición por categoría farmacológica o por grupo farmacofórico, esto es, por el género que describe un amplio grupo de moléculas, o por el mecanismo de acción no permite identificar un único objeto novedoso e inventivo sino un sinnúmero de invenciones conforme a la gran variedad de moléculas que puedan catalogarse en los grupos señalados, es decir, como derivados de acrilol distamicina o como inhibidores de topoisomerasa I y II.

Y al reclamar el objeto mediante la definición del resultado a obtener no sólo se pretende protección para el objeto inventado sino para todas las soluciones presentes o futuras que demuestren un posible efecto sinérgico, combinaciones para las cuales no existe el sustento técnico requerido, tal como lo establece el artículo 30 de la Decisión 486, para que puedan reclamarse en los términos del presente pliego reivindicatorio. Además, el resultado a alcanzar no es una característica de la invención, como sí lo son las denominaciones comunes de las sustancias que componen la combinación y la dosis requerida.

- Es preciso señalar que la solicitud carece de concisión porque incorpora para la misma categoría de reivindicación dos cláusulas independientes de la misma naturaleza: la primera que hace referencia a la composición y la segunda al producto que contiene la combinación. Y según el sentido y alcance de la invención se pretende protección para una combinación farmacológica de dos sustancias activas presentes en un mismo producto o composición farmacéutica, hecho éste que demuestran la repetición innecesaria de las características técnicas de la invención en las reivindicaciones independientes 1 y 8 y como el número de cláusulas debe ser razonable y conforme al objeto y alternativas a proteger se requiere al solicitante para que en los términos del presente estudio modifique el alcance de su invención.

4.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

El artículo 28 de la Decisión 486 señala que en el aparte descriptivo de la solicitud se debe incorporar la mención a los antecedentes técnicos más relevantes, así como las diferencias y eventuales ventajas técnicas que precisan el salto cualitativo en la regla técnica. Sin embargo, el capítulo descriptivo no hace referencia sino a las ventajas técnicas que emanan de la combinación de los activos PNU 166196 y doxorubicina y siendo que el alcance del objeto reclamado va más allá porque pretende protección para cualquier combinación de un derivado de acrilol distamicina con un inhibidor de topoisomerasa tipo I y II, es necesario señalar que el sustento técnico que acompaña la solicitud no es suficiente para reclamar todas las posibles combinaciones reivindicadas.

5. **Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D. 486 literal a)-d))**

Las cláusulas 20 y 21 hacen referencia a un método para el tratamiento humano basado en la actividad de las combinaciones de un derivado de acriloil distamicina y un inhibidor de topoisomerasa I y II, en este sentido y conforme a las disposiciones normativas que contempla el artículo 20 literal d) de la Decisión 486 resulta indiscutible que el alcance de la pretensión reclamada en dichas cláusulas es contraria a la excepción legal integrada por el legislador andino a la Decisión 486, motivo por el cual se hace necesario recomendar al solicitante se eliminen las cláusulas de la referencia del pliego reivindicatorio a fin de continuar el examen sobre la patentabilidad de la invención.

6. Reivindicaciones relativas a un uso (artículos 14 D. 486)

Las cláusulas 13 a 19 hacen referencia a objetos que no han sido enumerados dentro de las categorías de invención establecidas por la Decisión 486, situación esta que hace necesario se eliminen del alcance de la invención las reivindicaciones relacionadas con el uso del producto de la combinación de sustancias activas derivadas de acriloil distamicina e inhibidores de topoisomerasa I y II a fin de dar cumplimiento a la excepción jurisprudencial al patentamiento de objetos diferentes a productos y procedimientos y además al artículo 14 del ordenamiento jurídico andino sobre propiedad industrial.

7. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 23/06/2000, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

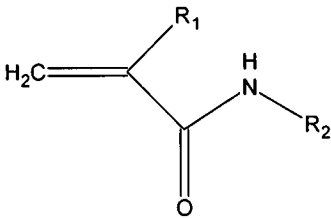
Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9804524	"Acriloil substituted distamycin derivatives, process for preparing them, and their use as antitumor and antiviral agents"	05/02/1998
D2	WO9950266	"Benzoheterocyclic distamycin derivatives, process for preparing them, and their use as antitumor agents"	07/10/1999
D3	WO9821202	"Benzoheterocyclic dismatycin derivatives, process for preparing them, and their use as antitumor and antiviral agents"	22/05/1998

Anterioridades D1, D2 y D3 en los folios 102 a 111

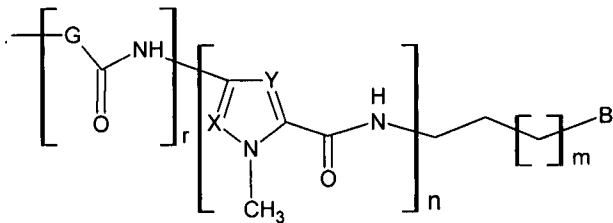
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

7.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

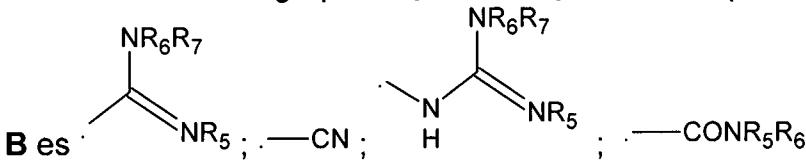
- Se reivindican composiciones farmacéuticas que comprenden:
a) Un derivado de acriloil distamicina de la fórmula (I):



Para la cual:
R₁ es un átomo de bromo o cloro
R₂ es un grupo de fórmula (II)



m es un entero de 0 a 2
n es un entero de 2 a 5
r es 0 ó 1
X y **Y** son iguales o distintos e independientes para cada anillo heterocíclico siendo un átomo de N o -CH
G es fenileno o un grupo NR₃ donde R₃ es -H o alquil



Y dentro de los ejemplos más representativos se encuentran los compuestos:

N-(5-{[5-{[(5-{[(2-{[amino(imino)metil]amino}etil)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-Hidrocloruro de carboxamida

N-(5-{[5-{[(5-{[(3-amino-3-oxopropil)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-3-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida

N-{5-[(5-{[(5-{[(3-[aminocarbonil]amino]propil}amino)carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)amino]carbonil}-1-metil-1H-pirrol-3-il)-4-[(2-bromoacriloil)amino]-1-metil-1H-pirrol-5-carboxamida

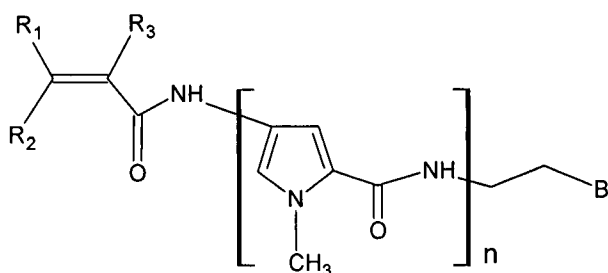
Entre otros.

b) Un inhibidor de topoisomerasa de tipo I y II

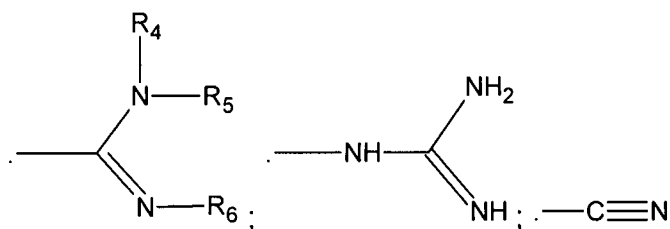
- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación **D1** revela estructuras derivadas del núcleo de las acriloil-distamicina de la fórmula:



R_1 y R_2 son $-H$ o halógeno o alquilo C_1 a C_4
 R_3 es $-H$ o halógeno



B se selecciona entre:

R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 son $-H$ o alquilo C_1 a C_4

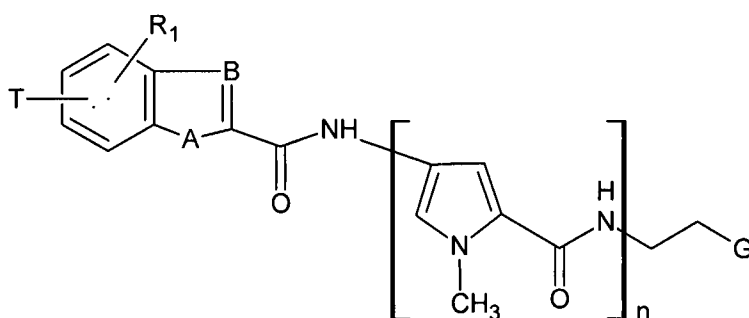
Y dentro de los ejemplos más representativos se encuentra:

2-[1-metil-4-[1-metil-4[1-metil-4-(α -bromo-acrilamido)pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]etilguanidina clorhidrato

El cual puede combinarse con otros agentes antitumorales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, etopósido, fluorouracilo, melfalán, ciclofosfamida, 4-dimetoxidaunorubicina, bleomicina, vinblastina y mitocina, tal como puede entenderse de la lectura del folio 104 correspondiente a la publicación.

Anterioridad D2:

La publicación **D2** revela compuestos que responden al siguiente núcleo:



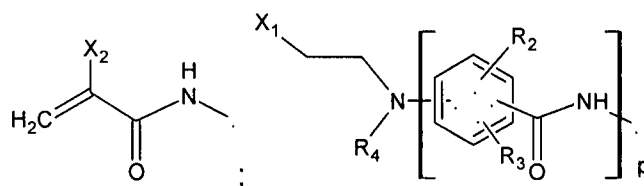
Para la cual:

n es 2, 3 ó 4

A es un heteroátomo seleccionado entre O, S o un grupo NR y R es $-H$

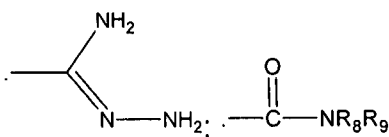
B es CH o N

R_1 es hidrógeno o alquilo C_1 a C_4



T es un grupo de fórmula (II) o (III):

G se selecciona entre:



En particular, se hace referencia a los ejemplos 1 y 2 de los folios 106 y 107:

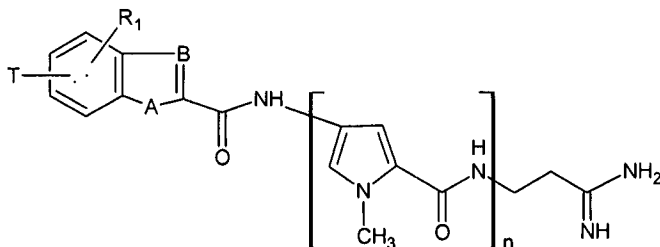
3-[1-metil-4[1-metil-4[1-metil-4[5(α-bromoacrilamido)benzofuran-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]propion-N,N'-dimetilamidina clorhidrato

3-[1-metil-4[1-metil-4[1-metil-4[1-metil-5(α-bromoacrilamido)indol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]propionitrilo

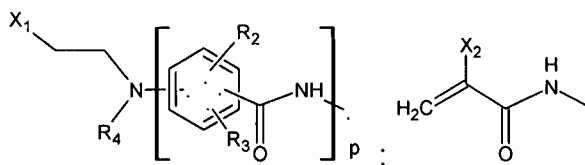
Los cuales, combinados con otros agentes antitumorales como: doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, etopósido, fluorouracilo, melfalán, ciclofosfamida, 4-desmetoxi-daunorubicina, bleomicina, vinblastina y mitomicina pueden administrarse en forma de cocktail para el tratamiento del cáncer.

Anterioridad D3:

La anterioridad **D3** hace referencia a derivados benzo-heterocíclicos de distamicina que presentan la fórmula estructural:



Para la cual:



T se selecciona entre:

R₁ es -H o alquilo C₁ a C₄

A es O, S o NR y R es -H o alquilo C₁ a C₄

B es -CH- o N

n es 2, 3 ó 4

En particular se señalan el compuesto:

3-[1-metil-4[1-metil-1[1-metil-4[5(α-bromoacrilamido)benzofuran-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]pirrol-2-carboxamido]propionamidina clorhidrato

El cual puede acompañarse de manera simultánea de un agente antitumoral seleccionado entre: doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, etopósido, fluorouracilo, melfalán, ciclofosfamida, 4-desmetoxi-daunorubicina, bleomicina, vinblastina y mitomicina y sus mezclas.

De esta manera, al evaluar elemento por elemento de las características esenciales del objeto reclamado, a saber: la combinación de un derivado de acrilil distamicina de la fórmula (I) con un inhibidor antineoplásico de topoisomerasa (I) o (II), dentro de

los que se encuentran: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, nemorubicina e idarubicina e incluso etopósido y tenipósido, resulta palpable la identidad técnica entre el contenido de la materia reclamada y el alcance de los objetos contenidos en el estado del arte.

Según las anterioridades D1, D2 o D3 ya era posible combinar un derivado de acrilolil amida conforme a la fórmula (I) con un inhibidor de topoisomerasa con el ánimo de alcanzar un efecto terapéutico superior frente al tratamiento convencional del cáncer. En este sentido y por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la novedad de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 16 del ordenamiento jurídico andino.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9804524	1 a 22	Novedad
D2	WO9950266	1 a 22	Novedad
D3	WO9821202	1 a 22	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 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.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 04 Abr. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 928	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
--------------------------	---