

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003253- -00008-0000

Fecha: 2008-09-11 12:31:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

2020
 Bogotá, D.C., 08/09/2008

Abogado
Alicia Lloreda Ricaurte
 (Apoderado)

ASUNTO	Radicación	03 3253
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11622
	Folios	008

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

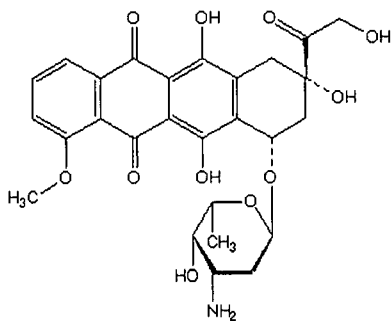
- 1.1. Descripción: Folios: 43 a 56
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 57 a 64 Modificaciones no PCT
 Folios: 93 a 101 Conforme a publicación WO
 Folio: 133 Memorial de 01/07/2008
- 1.3. Datos PCT:

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
- 1.5. Respuesta del solicitante: Folios: 121 a 140 Memorial de 01/07/2008

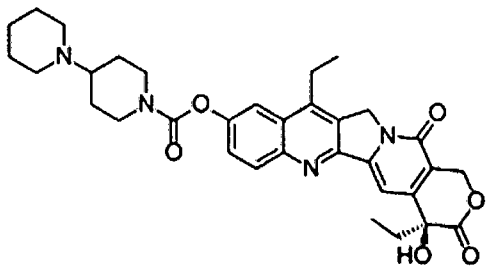
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud (página 66)

- Un inhibidor de topoisomerasa elegido entre Doxorubicina y CPT-11 cuya denominación común es Irinotecan.



Doxorubicina



Irinotecán o CPT-11

Al respecto esta Dependencia se permite señalar que dado que el sinergismo de potenciación de dos sustancias activas se predica de la administración asociada de los principios activos, no es claro por qué el solicitante pretende protección para composiciones separadas cuando de las composiciones independientes de cada una de las dos sustancias se tiene noticia desde mucho antes de la presentación de la solicitud.

Deja de lado el señor solicitante la definición técnica de efecto sinérgico¹ que se predica de la combinación íntima de sustancias activas y de la consecuencia generada por la mezcla dentro de una misma composición, derivada de la relación estructura actividad de los fármacos con el receptor endógeno y de la interacción entre ellos, como consecuencia de la dosis necesaria que permite alcanzar el efecto terapéutico mejorado, la que en efecto es sustancialmente menor que la requerida cuando se administran de manera individual e independiente los agentes activos.

Al reivindicar de esa manera el producto se está haciendo alusión tanto al uso como al método de tratamiento terapéutico basado en la administración independiente de carácter simultáneo, separado o secuencial de las sustancias y no como se ha planteado en el aparte reivindicatorio y descriptivo de la solicitud, en términos de una composición antitumoral que tiene efectos sinérgicos antineoplásicos.

Por tanto, en tratándose de un sinergismo de Potenciación en el que uno de los fármacos presenta actividad intrínseca como agente alquilante promotor de apoptosis y el otro fármaco es capaz de inhibir la enzima topoisomerasa II, resulta incuestionable que la mezcla de sustancias debe presentarse en forma de una composición farmacológica que contiene los dos activos y no como erróneamente se define en términos que hacen alusión al uso y método de tratamiento basado en la actividad independiente de composiciones separadas en un producto o forma de presentación. Si ese fuere el caso, se desvirtuaría la ventaja técnica atribuida a la administración de la mezcla de sustancias y se reduciría a materia conocida en el estado del arte.

Queda claro entonces que la mera especificación de funciones o medios técnicos, en este caso atribuidas a un producto conformado por sus partes y extrapoladas a partir del comportamiento de la mezcla de sustancias, no implica automáticamente que el

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.

objeto de la solicitud de patente en las cláusulas 1 a 3, cumpla con el requisito básico de ser de carácter técnico. Dado que por la separación de las composiciones se pierde la ventaja técnica atribuida a la asociación física que se administra en un mismo portador y se corre el riesgo de evocar un simple paquete comercial.

En consecuencia, es preciso requerir al solicitante en los términos del presente examen técnico para que defina claramente las composiciones e identifique la dosis necesaria que permite alcanzar el efecto inesperado, lo anterior con el ánimo de dar cumplimiento a las disposiciones normativas del artículo 30 de la Decisión 486.

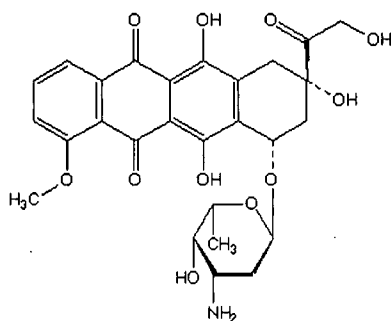
3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

Como se indicó en la oportunidad jurídica anterior, 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.

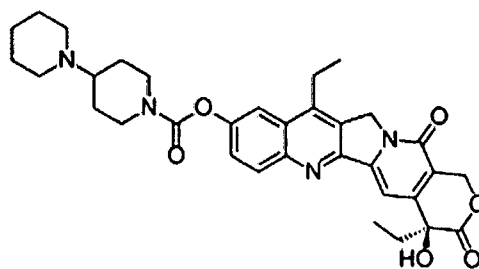
Para efecto del presente examen técnico es preciso indicar que se tiene en cuenta el estudio que acompaña el capítulo descriptivo de la solicitud, dado que corresponde a la divulgación originalmente allegada a esta Dependencia con motivo del trámite administrativo. No obstante, el estudio allegado mediante memorial de fecha 01/07/2008 y que reposa en los folios 134 a 140 publicado en la fecha 01/11/2003, no forma parte de la divulgación original dado que fue publicado con posterioridad a la fecha de prioridad invocada 23/06/2000.

4. Unidad de invención (artículo 25 D. 486)

Como se señaló en apartes anteriores, el solicitante reclama protección para un producto que comprende Brostalicina y un inhibidor de topoisomerasa elegido entre Doxorubicina y CPT-11 cuya denominación común es Irinotecán.



Doxorubicina



Irinotecán o CPT-11

Teniendo en cuenta que el agente alquilante Brostalicina no es nuevo, tal y como puede entenderse de la lectura de la anterioridad D1 en su ejemplo 5, por ende pertenece al estado de la técnica y no puede el señor solicitante pretender reivindicar bajo la misma solicitud las dos combinaciones farmacológicas, a saber:

- a) Brostalicina : Doxorubicina
- b) Brostalicina : Irinotecán

De otro lado, el segundo componente puede elegirse entre los inhibidores de topoisomerasa (II) Doxorubicina e Irinotecán, los cuales, no guardan ninguna relación estrecha en términos estructurales. Y dado que a partir de sus características estructurales y de la interacción físico-química entre las moléculas y el sitio blanco o receptor se calcula la dosis necesaria para alcanzar el efecto deseado, no puede

extrapolarse tácitamente que para las dos mezclas se requiere la misma cantidad etiquetada de los dos principios activos doxorubicina e Irinotecan.

En consecuencia, la materia así reivindicada incumple con el requisito de unidad de invención establecido en el artículo 25 de la norma Andina, como quiera que las combinaciones no cuentan con un concepto común inventivo que les permita coexistir bajo la misma solicitud.

5. 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.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9804524	"Acrilol substituted distamycin derivatives, process for preparing them, and their use as antitumor and antiviral agents"	05/02/1998

Anterioridad D1 en los folios 102 a 111 y 141 a 144

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

7.1 Novedad (artículo 16 D. 486)

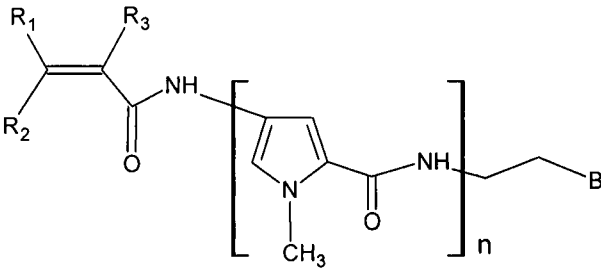
- Se reivindican productos que comprenden:
 - a) Clorhidrato de N-5-[[5-[[5-[[2-[[amino(imino)metilamino]etil]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-bromoacriloil]amino]-1-metil-1H-pirrol-carboxamida, cuya DCI es Brostalicina y
 - b) un inhibidor de topoisomerasa seleccionado del grupo que consiste en Doxorubicina e Irinotecán

Como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de tumores.

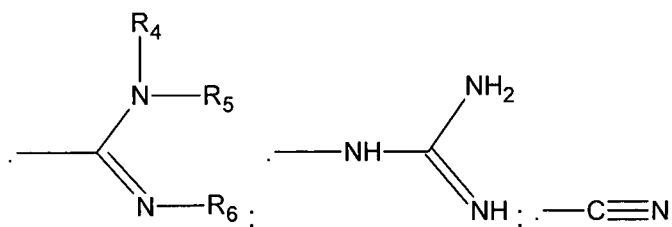
- El estado del arte previo a la invención presenta el documento:

Anterioridad D1:

La publicación D1 revela estructuras derivadas del núcleo de las acrilol-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

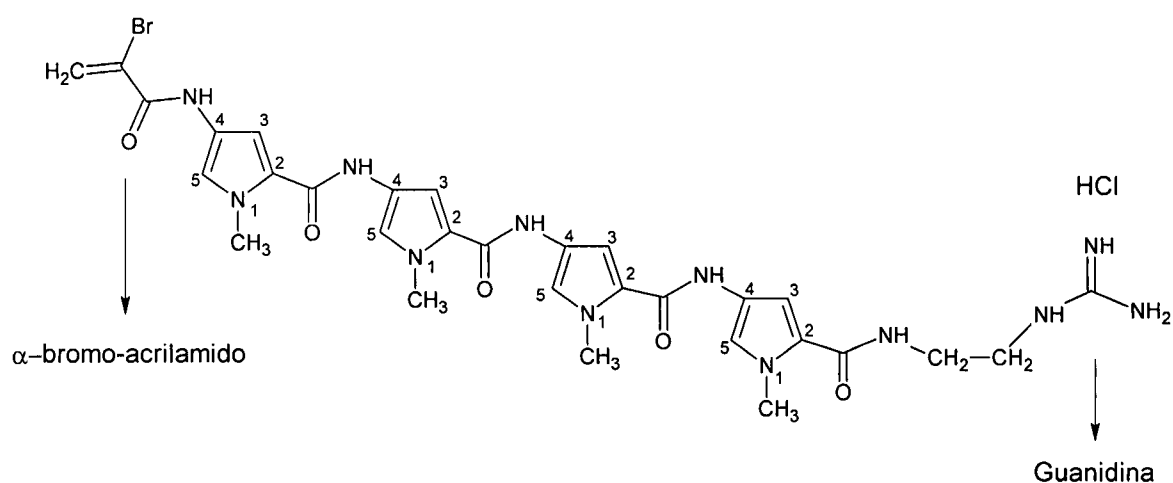


B se selecciona entre:

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

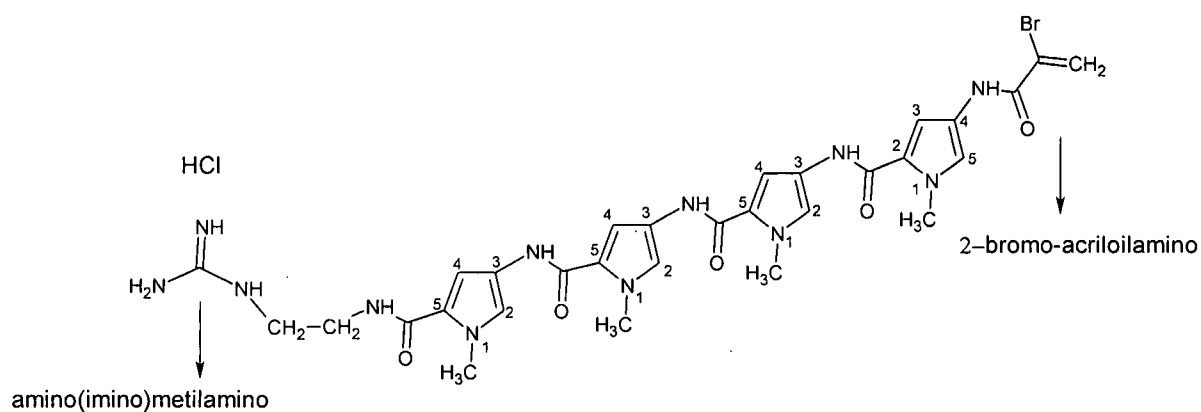
Y dentro de los ejemplos más representativos se encuentra el número 5 (ver folio 143):

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



Al evaluar la denominación en el ejemplo 5 y compararla con la utilizada en la solicitud para identificar el compuesto, es decir:

Clorhidrato de N-5-[[5-[[5-[[2-[[amino(imino)metilamino]etil]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-metil-1H-pirrol-3-bromoacrililoil]amino]-1-metil-1H-pirrol-carboxamida



Y con la nomenclatura IUPAC que acompaña la publicación en la base de datos del NCBI y que a continuación se precisa (ver folios 145 a 147):

4-[[4-[[4-(2-bromoprop-2-enoilamino)-1-metilpirrol-2-carbonil]amino]-(diaminometilidenamino)etilcarbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-metilpirrol-2-carboxamida clorhidrato

Se llega a la conclusión que la estructura de la Brostalicina no es nueva, dado que fue publicada por primera vez en el documento de patente WO9804524 el 5 de febrero de 1998.

De esta manera, a partir del análisis objetivo de la nomenclatura usada es posible concluir que se trata de la misma estructura aunque denominada de maneras diferentes, lo cual no quiere decir que se trate de un compuesto nuevo, porque tal y como se evidencia se trata de un cambio simple en la numeración de las estructuras básicas de pirrol con base en el extremo terminal que se use para identificar el compuesto. Por ende, la estructura no puede catalogarse como el concepto común e inventivo de la materia reivindicada, dado que no cumple con el requisito de patentabilidad de la Novedad.

Además, la anterioridad **D1** indica claramente la posibilidad de combinar cualquiera de los derivados de acrilol-distamicina, incluyendo el compuesto ilustrado en el ejemplo 5, con otros agentes antitumorales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, etopósido, fluorouracilo, melfalán, ciclofosfamida, 4-dimetoxidaunorubicina, bleomicina, vinblastina y mitomicina.

De esta manera, al evaluar elemento por elemento de las características esenciales del objeto reclamado, a saber: la combinación de un derivado de acrilol distamicina de la fórmula (I) con un inhibidor antineoplásico de topoisomerasa (II) elegido entre doxorubicina e Irinotecan resulta palpable la identidad técnica entre el contenido de la materia reclamada y el alcance de los objetos contenidos en el estado del arte, en particular sobre la mezcla: Brostalicina y Doxorubicina.

Ahora bien, como quiera que no existe sustento técnico que demuestre la superioridad de la combinación Brostalicina : Irinotecán y dado que previamente se había indicado la posibilidad de combinar un derivado de acrilol distamicina con un inhibidor de topoisomerasa, de acuerdo con la anterioridad **D1**, esta Dependencia insiste en que no existe evidencia técnica dentro de la descripción allegada que demuestre el salto cualitativo en la regla técnica atribuido a la mezcla específica Brostalicina : Irinotecán. Por otra parte el efecto alcanzado constituye un resultado a esperar dado que ya se tenía noticia de la efectividad terapéutica de las asociaciones que resultan de combinar agentes derivados de acrilol-distamicina e inhibidores de topoisomerasa.

En este sentido y por las razones expuestas anteriormente esta dependencia encuentra que el arte previo afecta la novedad y el nivel inventivo de la materia reclamada y por consiguiente considera que existe incumplimiento de las disposiciones contempladas en los artículos 16 y 18 del ordenamiento jurídico andino.

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9804524	1 a 3	Novedad y 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 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 N° 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
12 SET. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2114

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044