

127
BOGOT A - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
AEREO 12304
770 57-1-6069700
771 57-1-6069701
LLORED A
5-83 5º. PISO
amacho.com
amacho.com

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____



Re: P1.-PHARMACIA ITALIA S.p.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CONTRA TUMORES QUE COMPRENDEN DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES".-Clase A61K 45/06.-Expediente número 03-003.259.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 19 de Diciembre de 2008 y a mi memorial de plazo de 13 de Marzo de 2009.
2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su concepto técnico **No. 2742** con respecto al título de la solicitud, suficiencia de la Descripción, falta de sustento del Capítulo Reivindicatorio, unidad de invención y novedad, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **TÍTULO DE LA SOLICITUD.**

En primera instancia, el Señor Examinador requiere al solicitante para que modifique el título de la solicitud de forma que este sea más específico y se encuentre acorde con lo reclamado en el capítulo reivindicatorio.

Acatando esta objeción, es deseo del solicitante modificar el título de la solicitud de forma que se lea ahora como sigue:

**"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CONTRA TUMORES QUE COMPRENDEN
DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL DISTAMICINA Y AGENTES
ALQUILANTES"**

Como consecuencia de esta modificación, el nuevo título se ajusta completamente al objeto que es materia del capítulo reivindicatorio de la solicitud en estudio.

4. **SUFICIENCIA DEL CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

Por otro lado, El Señor Examinador señala que el capítulo descriptivo no brindaría sustento suficiente a la materia reclamada, toda vez que *"no hay evidencia que permita concluir el salto tecnológico apreciable con respecto al estado de la técnica; y además se presentan resultados de tal asociación, únicamente con (2) agentes alquilantes"*.

Sobre este particular me permito manifestar que el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio manifiesta claramente que es un hecho sorprendente que la combinación de un derivado de acrilóil distamicina con un agente alquilante presente un efecto antineoplásico sinérgico, siendo dicha combinación más eficaz en el tratamiento antitumoral y menos tóxica (páginas 1, 8, 9, 11, 12 y 13), lo que evidentemente constituye el aporte que brinda la presente solicitud al estado de la técnica.

Con el fin de hacer más claridad sobre este hecho, el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, tal como se expondrá en detalle en el siguiente numeral de este mismo escrito, restringiendo los posibles agentes alquilantes presentes en la composición farmacéutica a carmustina, tiotepa y cisplatino, y en el producto de la invención a cisplatino y carboplatino.

En relación con lo anterior, me permito señalar que el capítulo descriptivo claramente revela que el derivado de acrilóil distamicina preferido de la invención es el PNU 166196 (páginas 6 y 11), el cual se combina con agentes alquilantes dentro de los cuales se prefieren carmustina, tiotepa, carboplatino y cisplatino, tal como se señala en la página 3 y en los ejemplos consignados en la descripción.

Por otro lado, para confirmar el efecto sinérgico obtenido por la combinación específica de PNU-166196 (brotalicina) con dichos agentes alquilantes, el cual es revelado dentro de las páginas 8, 9, 13 y 14 de la descripción, me permito presentar los siguientes datos experimentales que son prueba irrefutable del mismo.

En primer lugar me permito referirme a la medida de la actividad citotóxica in vitro realizada para dos composiciones de la invención, empleando cultivos celulares de carcinoma de ovario humano A2780 para tiotepa y glioblastoma U251 para carmustina. Las células fueron cultivadas a 37°C en una atmósfera húmeda del 5% de CO₂ y posteriormente tratadas con la composición respectiva por 72 horas. Al final del tratamiento, se determinó la proliferación celular por el sistema de monitoreo de adenosin trifosfato celular. Dicha proliferación fue comparada con las células control y el

índice de combinación (I.C.) fue calculado usando un programa de computador para análisis de efecto de múltiples medicamentos basado en la ecuación de Chou-Talalay (Adv. Enzyme. Regul 1984; 22:27-55) para medicamentos mutuamente no excluyentes, donde un I.C.<1 indica un efecto más que aditivo.

Tabla 1: Combinación in vitro de brostalicina y tiotepa en la línea celular de carcinoma de ovario humano A2780.

	IC ₅₀ (μM)	I.C. a 90% de fracción afectada
Brostalicina (PNU-166196)	0.12	
Tiotepa	38.27	
Combinación (relación 1:100) Brostalicina Tiotepa	0.004 3.36	0.66

Tabla 2: Combinación in vitro de brostalicina con carmustina en la línea celular de glioblastoma humano U251.

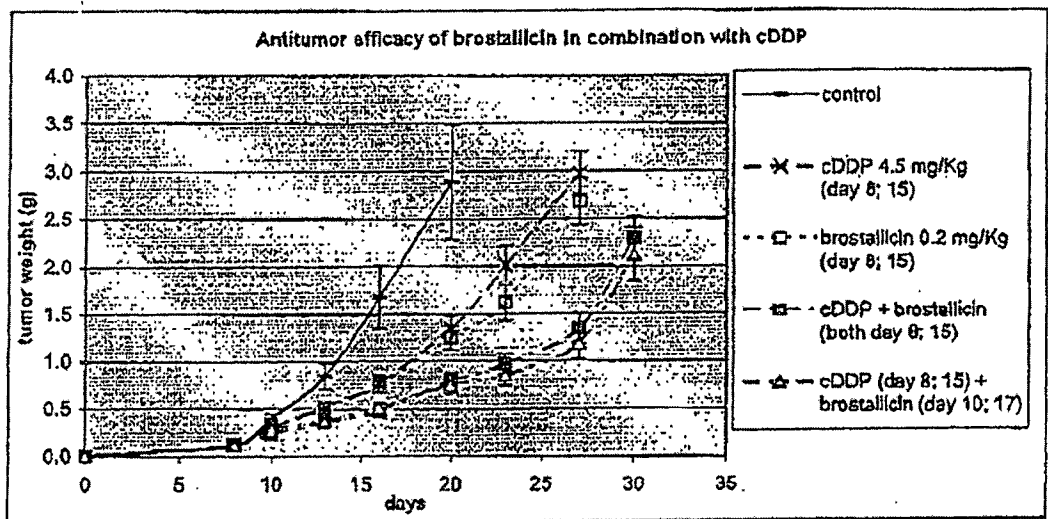
	IC ₅₀ (μM)	I.C. a 90% de fracción afectada
Brostalicina (PNU-166196)	0.38	
Carmustina	64.89	
Combinación (relación 1:100) Brostalicina Carmustina	0.15 15.04	0.64

Las tablas anteriores muestran como la combinación del derivado de acrilóil distamicina preferido de la invención, con un agente alquilante como tiotepa o carmustina produce un efecto antitumoral más que aditivo (sinérgico), que se refleja en la disminución significativa de los valores de IC₅₀ en la combinación y en los valores de I.C. menores que 1.

Adicionalmente, la tabla 1 de la descripción muestra el efecto sinérgico obtenido de la combinación de PNU 166196 con carboplatin, y las tablas 2 y 3 de la descripción de la solicitud en estudio (páginas 13 y 14) muestran el efecto sinérgico que se obtiene al combinar el PNU 166196 con cisplatin.

Este comportamiento sinérgico entre PNU 166196 y cisplatin es de igual forma evidente en la gráfica siguiente, la cual corresponde a un experimento realizado in vivo de un carcinoma de colon humano HCT116 injertado en ratones desnudos.

El tratamiento con una composición que contiene cisplatin (cDDP) y brostalicina (PNU 166196) en dosis de 4,5 mg/kg y 0,2 mg/kg respectivamente (cuadrados negros en la figura) presentó una regresión significativa en el crecimiento del tumor, siendo este efecto más que aditivo. Vale la pena resaltar que este comportamiento fue también obtenido al realizar un tratamiento con un producto que contiene ambos principios activos, siendo los valores de P obtenidos por la prueba de Mann Whitney para los datos de peso del tumor de ambos grupos siempre >0.5.



De esta forma, es claro que los datos revelados en la descripción de la presente solicitud, así como los anteriormente discutidos son prueba irrefutable del efecto sinérgico sorprendente que se obtiene al combinar un derivado de acrilol distamicina (PNU 166196) con un agente alquilante como la carmustina, tiotepa, carboplatin y cisplatin, el cual fue explícitamente señalado dentro de las enseñanzas de la descripción de la solicitud en estudio.

Por lo tanto, la descripción de la presente solicitud soporta completamente la materia reclamada cumpliendo así con lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión 486.

5. **FALTA DE SUSTENTO DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otro lado, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 1, 2 y 5 actualmente presentadas carecen de sustento en el capítulo descriptivo.

Con respecto a este particular me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio de manera tal que se delimite claramente el objeto de la invención.

De esta forma, se han **eliminado** del capítulo reivindicatorio las reivindicaciones **2, 4 y 5**, y se han modificado las reivindicaciones 1 y 3 con el fin de definir claramente los agentes alquilantes incluidos en la invención.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **2 reivindicaciones** que corresponden a las reivindicaciones 1 y 3 anteriormente presentadas, en las cuales se ha remplazado la expresión "un agente alquilante" por las expresiones más precisas "*un agente alquilante seleccionado del grupo que consiste de carmustina, tiotepa y cisplatín*", para el caso de la composición, y "*un agente alquilante seleccionado del grupo que consiste de cisplatín y carboplatín*" para el caso del producto.

En relación con lo anterior me permito resaltar que la inclusión de estos agentes alquilantes preferidos de la invención dentro de la composición farmacéutica y el producto de la invención se encuentra totalmente sustentada en la descripción de la solicitud en estudio, así como en los datos proporcionados en el numeral anterior de este mismo escrito.

Así mismo, me permito señalar que esta modificación no constituye de forma alguna una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se están limitando los posibles agentes alquilantes presentes en la composición farmacéutica y el producto de la invención, por aquellos que hacen parte de las realizaciones preferidas señaladas dentro de la descripción de la solicitud.

Como consecuencia de esta modificación el capítulo reivindicatorio modificado encuentra pleno sustento en la descripción y por lo tanto cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión 486.

6. **UNIDAD DE INVENCION.**

Adicionalmente, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones 3 y 4 anteriormente presentadas no tendrían el mismo concepto común inventivo que las permita coexistir toda vez que *"los "productos" pueden estar conformados por diversos grupos de invención como el envase, el empaque, las instrucciones, medicamentos varios, los medios de dosificación dependiendo de estos, etc."*.

A este respecto me permito señalar que el producto considerado en la reivindicación 3 anteriormente presentada (nueva reivindicación 2) tiene como característica fundamental los principios activos presentes, es decir el derivado de acrilóil distamicina y el agente alquilante, por lo que todos los posibles productos cobijados dentro de esta reivindicación tienen un mismo concepto común inventivo.

De esta forma, al estar todos los productos incluidos dentro el alcance de dicha reivindicación 3 (nueva reivindicación 2) constituidos por PNU 166196 y un agente alquilante seleccionado de un grupo limitado como es cisplatino y carboplatino, dichos productos están relacionadas entre sí por un único concepto inventivo. Me permito resaltar que dicho concepto inventivo de igual modo relaciona los mencionados productos con las composiciones farmacéuticas de la invención, que poseen este mismo tipo de principios activos.

Por lo tanto, el capítulo reivindicatorio modificado está cobijado por un único concepto inventivo y se ajusta totalmente a los lineamientos establecidos por el Artículo 25 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **NOVEDAD.**

Finalmente, el Señor Examinador objeta la novedad de la solicitud en estudio a la luz de las enseñanzas del documento **WO98/04524 (D1)**.

Con respecto a este documento, el Señor Examinador señala que la composición farmacéutica objeto de la invención *"resulta idéntica a la publicada en el estado de la técnica. Es decir que la composición farmacéutica no es nueva; ya que en el estado de la técnica se encuentra revelada"*.

Sobre este particular me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que no existe dentro de las enseñanzas de D1 ninguna composición específicamente revelada, que sea idéntica a aquella que es objeto de la presente solicitud, tal como se discutirá a continuación.

El documento D1 revela derivados de acrilóil distamicina útiles como agentes antineoplásicos o antivirales. Sin embargo, dentro de las enseñanzas de dicho documento no existe ninguna referencia a una composición farmacéutica específica que contenga dichos derivados de acrilóil distamicina.

Si se hace una revisión minuciosa de los ejemplos revelados en el citado documento D1 (páginas 21 a 44), es evidente que todos estos ejemplos hacen referencia a la síntesis de derivados de acrilóil distamicina, pero no mencionan de ninguna manera una composición farmacéutica que contenga específicamente alguno de ellos. Adicionalmente, las pruebas farmacológicas descritas en las páginas 16 a 18 de D1 resaltan la efectividad de dichos derivados de acrilóil distamicina en su uso individual, y no consideran de forma puntual composiciones farmacéuticas que incluyan dichos compuestos.

De esta forma, el citado documento D1 no enseña ninguna composición farmacéutica en la cual se tenga un derivado de acrilóil distamicina, combinado con un agente alquilante, y menos una combinación específicamente el PNU 166196 con carmustina, tiotepa o cisplatino.

Dicho documento solo hace una referencia general acerca de la posibilidad de combinar los derivados de acrilóil distamicina allí revelados con otro agente antineoplásico, señalando: *"la presente invención también provee preparaciones combinadas para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia anti-cáncer, que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, y un agente antitumor adicional.*

*El término "agente antitumor" pretende comprender **tanto un solo medicamento antitumor y "cocteles", es decir una mezcla de dichos medicamentos de acuerdo con la práctica clínica.** Ejemplos de agentes antitumor que pueden ser formulados con un compuesto de fórmula (I), o que alternativamente pueden ser administrados en un método combinado de tratamiento incluyen doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, etoposida, fluorouracil, melfalan, ciclofosfamida, 4-demetoxidaunorubicina, bleomicina, vinblastina y mitomicina **y mezclas de los mismos**".* (Página 20, líneas 15 a 21, D1, resaltado fuera de texto).

Así, el documento D1 hace una mención general con respecto de la posible combinación de los derivados de acrilóil distamicina con otra serie de agentes antineoplásicos, pero considera una amplia gama de estos como por ejemplo antimetabolitos (fluorouracil), e inhibidores de microtúbulo (vinblastina), entre otros. Adicionalmente, el documento D1 claramente señala que dicha combinación puede hacerse con uno o más de estos agentes.

En relación con lo anterior, es claro que **dentro de las enseñanzas del citado documento D1 no existe una referencia específica con respecto a una composición farmacéutica que contenga un derivado de acrilol distamicina combinado únicamente con agente alquilante, y menos de una composición de PNU 166196 con carmustina, tiotepa y cisplatino.**

Dentro de este marco de ideas, evidentemente el documento D1 no puede anticipar de ninguna forma la presente invención, toda vez que no existe una revelación dentro de sus enseñanzas que contenga específicamente todos los elementos de la composición objeto de la solicitud en estudio.

En este punto me permito resaltar lo que con respecto a la novedad de una solicitud considera el Manual Andino para el examen de solicitudes de patente, importante publicación preparada por la Secretaria de la Comunidad Andina que si bien no es vinculante si brinda una herramienta valiosa para la unificación de la interpretación y la aplicación de la Decisión 486 dentro de los países miembros de la Comunidad Andina:

*"Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa."*¹

*"La descripción de un ejemplo específico destruye la novedad de una reivindicación genérica que incluya esta descripción, pero una descripción genérica no destruye normalmente la novedad de un ejemplo específico que caiga dentro de dicha descripción genérica".*²

De esta forma, la presente solicitud muestra una composición específica de dos componentes, que si bien podría llegar a estar contenida dentro de la alusión general que hace el documento D1 a este respecto, no está explícitamente enseñada, y por lo tanto, dicho documento no puede afectar de ningún modo la novedad de la solicitud en estudio.

Como consecuencia, la composición farmacéutica objeto de la presente solicitud no está contenida dentro de las enseñanzas de D1 y por lo tanto dicha solicitud es novedosa frente al estado del arte más próximo.

¹ Secretaria General de la Comunidad Andina "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina". Lima, Perú 2004. Página 64.

² Ibíd. ver Página 67.

8. **CONCLUSIÓN.**

Por último me permito resaltar que el nuevo título de la solicitud refleja de manera más clara el objeto de la invención, tal como fue solicitado por el Señor Examinador.

Por otro lado, los argumentos discutidos así como las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio establecieron de forma incontrovertible que el objeto reclamado está totalmente sustentado dentro de la descripción de la solicitud en estudio, siendo por tanto dicha descripción suficiente al revelar la composición farmacéutica y el producto de la invención.

Adicionalmente, dichas modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio delimitaron de forma más clara el objeto de la presente solicitud.

De otro lado, en el presente escrito se demostró de manera irrefutable que tanto la composición como el producto reclamados tienen como característica principal el tipo de principios activos que poseen y por lo tanto el capítulo reivindicatorio modificado esta unido por un único concepto inventivo.

Finalmente, el análisis realizado con respecto al documento D1 estableció sin lugar a dudas que el citado documento no revela específicamente una composición farmacéutica que contenga PNU 166196 y un agente alquilante seleccionado de carmustina, tiotepa y cisplatino, como la que es objeto de la invención, y por lo tanto la presente solicitud es a todas luces novedosa frente al estado del arte más próximo.

9. Anexo me permito presentar:

a) Copia de la página Resumen, objeto y finalidad de la invención y página 1 del capítulo descriptivo donde se ha presentado la modificación del título expuesta anteriormente ; y

b) Copia de la página 15 que corresponde al nuevo capítulo reivindicatorio, constituido por **2 reivindicaciones**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que comparó personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (c) con: 35 630 713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53 215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(e) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 23 ABR. 2009


ALICIA LLOREDA RICAURTE



C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CONTRA TUMORES QUE
COMPRENDEN DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL
DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona el uso combinado de derivados del acriloil distamicina, en particular derivados de α -bromo- y α -cloro-acriloil distamicina de fórmula (I), como se explica en la descripción, y un agente alquilante, en el tratamiento de tumores. También se proporciona el uso de dicha combinación en el tratamiento o prevención de metástasis o en el tratamiento de tumores por inhibición de angiogénesis.

WO 01/97790

PCT/EP01/07064

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS CONTRA TUMORES QUE
COMPRENDEN DERIVADOS SUSTITUIDOS DEL ACRILOIL
DISTAMICINA Y AGENTES ALQUILANTES**

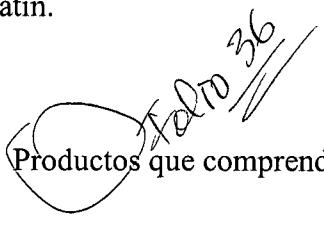
El presente invento se relaciona con el campo de tratamiento de cáncer y ofrece una composición antitumoral conformada por un derivado sustituido del acrilóil distamicina, más particularmente un derivado de α -bromo- o α -cloro-acrilóil distamicina, y el agente alquilante, que tiene un efecto sinérgico y antineoplásico.

La distamicina A y sus análogos, conocidos en este estudio como distamicina y derivados similares a ésta, se conocen en esta disciplina como agentes citotóxicos útiles para la terapia antitumoral.

La Distamicina A es una sustancia antibiótica con actividad antiviral y antiprozoal, que tiene un marco de polipirrol [*Nature* 203: 1064 (1964); *J. Med. Chem.* 32: 774-778 (1989)]. Las solicitudes internacionales de patente WO 90/11277, WO ^{D2}98/04524, WO 98/21202, WO 99/50265, WO 99/50266 y WO 01/40181 (que reivindican prioridad a partir de la solicitud de patente Británica No. 9928703.9), todos a nombre del solicitante mismo e incorporados a este documento por referencia, versan sobre derivados del acrilóil distamicina en donde el medio amidino de la distamicina es reemplazado opcionalmente por grupos finales que contienen nitrógeno tales como cianamidino, N-metilamidino, guanidino,

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, y como ingrediente activo, un derivado acrilóil distamicina que es 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-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (PNU 166196); o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente alquilante seleccionado del grupo que comprende carmustina, tiotepa y cisplatino.

2.  Productos que comprenden un derivado acrilóil distamicina que es 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-bromoacrilóil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (PNU 166196); o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente alquilante seleccionado del grupo que comprende cisplatino y carboplatino, en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.