

128 130

BOGOTA - COLOMBIA  
OFICINA FUNDADA EN 1941  
APARTADO AEREO 12304  
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700  
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701  
CABLES: LLOREDA  
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

Señor  
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003265-00009-0000

Fecha: 2009-05-05 16:20:23 Dep: 2020 NUECREACIONI  
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 4

Re: P1.-PHARMACIA ITALIA S.p.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "TERAPIA COMBINADA CONTRA TUMORES COMPUESTA POR DERIVADOS SUSTITUIDOS DE ACRILOIL DISTAMICINA TAXANES Y/O ANTIMETABOLITOS".-Clase A61K 31/70.-  
Expediente número 03-003.265.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 23 de Enero de 2009, y a mi memorial de plazo de 19 de Marzo de 2009.
2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2989** en relación a la falta de sustento del capítulo reivindicatorio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.
3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

En el referenciado Concepto Técnico, el Señor Examinador señala que las reivindicaciones 1 a 8 y 15 actualmente en estudio no se encontrarían sustentadas dentro del capítulo descriptivo, toda vez que según su análisis en dicho capítulo "*no se menciona ninguna composición farmacéutica que contenga un derivado de acrilol distamicina de fórmula (I) más un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito junto con un portador farmacéuticamente aceptable ni tampoco se encuentra ningún ejemplo donde se ilustre alguna de ellas.*"

A este respecto me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho de que a lo largo del capítulo descriptivo de la solicitud en estudio claramente se contempla que una de las realizaciones preferidas de la invención se constituye en una composición farmacéutica que comprende: un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, un derivado de acrilol distamicina de fórmula

**Es evidente que las mencionadas reivindicaciones 1 a 8 y 15 cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud en estudio, toda vez que reclaman materia que está expresamente contenida dentro de las enseñanzas de dicha descripción, y de ninguna manera exceden estas enseñanzas.**

Ahora bien, con respecto al ejemplo de la página 12 de la descripción de la solicitud en estudio, si bien es cierto que dicho ejemplo no ilustra una composición farmacéutica este hecho no puede ser interpretado como un indicativo de que dicha composición no tiene sustento dentro de la descripción, toda vez que dentro del ámbito de las patentes es claro que los ejemplos no son limitantes, y que sólo se aportan para una mejor comprensión de la invención.

En el caso particular del citado ejemplo de la página 12 su intención es solo demostrar que existe un efecto sinérgico al combinar un derivado de acrilóil distamicina preferido de la invención (el PNU 166196) con un agente antimetabolito como la gemcitabina, pero no implica que la invención no incluya composiciones farmacéuticas que contienen estos dos principios activos.

En relación con lo anterior me permito resaltar que el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000 establece claramente que las reivindicaciones deben "estar enteramente sustentadas por la descripción" pero no restringe de ninguna manera que dicho sustento deba estar en forma de ejemplos ilustrativos.

Cabe aquí señalar que dichos ejemplos requieren por parte del solicitante tiempo y recursos valiosos por lo que no sería justo exigir que se incluyeran dentro de la descripción un gran número de ellos toda vez que esto implicaría una demora en la presentación de la solicitud. Consecuentemente, dentro del ámbito de las patentes es una práctica común incluir <sup>no hay de ejemplo</sup> ejemplos que ilustren la invención y que sean representativos de la materia reclamada, pero que no implican que dicha materia deba limitarse a lo que se está ejemplificando.

De esta forma, es evidente que la mención explícita que se hace a lo largo de la descripción de la solicitud en estudio en relación con el hecho de que una realización preferida de la invención la constituye una composición farmacéutica que comprende un derivado de acrilóil distamicina, un agente antimicrotúbulo y/o un antimetabolito, es sustento suficiente para la materia que se desea proteger, tal como lo contempla el mencionado Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

En primer lugar en relación con la composición que comprende PNU 166196 y docetaxel me permito hacer referencia a la tabla 4 del documento *Clin. Cancer Res.*, 2003,9, 5402-5408, de publicación posterior a la presente solicitud.

Table 4 Combination effects of brostallicin plus taxotere against A549 human lung carcinoma xenograft (simultaneous treatment)  
Tumors were implanted s.c. in nude mice; when tumors reached 0.2 g. animals were divided into test groups (day 0). Drug was administered i.v. from day 0; simultaneous administration once a week  $\times$  3 injections.

| Dose (mg/kg/injection) |              | T/C (%) <sup>a</sup> | FTV <sup>b</sup> | LCK <sup>c</sup>  | T-C (days) <sup>d</sup> | Toxic death | Weight loss % (days of nadir) <sup>e</sup> | Tumor free/total mice |
|------------------------|--------------|----------------------|------------------|-------------------|-------------------------|-------------|--------------------------------------------|-----------------------|
| Taxotere               | Brostallicin |                      |                  |                   |                         |             |                                            |                       |
| 2.5                    | 0            | 115                  | —                | 0                 | 0                       | 0/8         | <5                                         | 0/8                   |
| 5                      | 0            | 70                   | —                | 0.09              | 2                       | 0/15        | 11 (4)                                     | 0/15                  |
| 10                     | 0            | 37                   | —                | 0.62              | 26                      | 0/6         | 11 (4)                                     | 1/6                   |
| 20                     | 0            | 18                   | —                | 8.3               | 347                     | 0/7         | 11 (8)                                     | 3/7                   |
| 0                      | 0.2          | 86                   | —                | 0.04              | 2                       | 0/15        | <5                                         | 1/15                  |
| 0                      | 0.4          | 95                   | —                | 0                 | 0                       | 1/15        | 7 (4)                                      | 0/15                  |
| 2.5                    | 0.2          | 73 <sup>f</sup>      | 1.4              | 0                 | 0                       | 0/8         | <5                                         | 0/8                   |
| 2.5                    | 0.4          | 54 <sup>g</sup>      | 1.9              | 0.18              | 4                       | 0/8         | <5                                         | 0/8                   |
| 5                      | 0.2          | 57 <sup>h</sup>      | 1                | 0.14              | 3                       | 0/8         | <5                                         | 0/8                   |
| 5                      | 0.4          | 52 <sup>h</sup>      | 1.1              | 0.24              | 9                       | 0/15        | 15 (4)                                     | 0/15                  |
| 10                     | 0.4          | 28 <sup>h</sup>      | 1.4              | 2.9               | 122                     | 0/6         | 19 (4)                                     | 0/6                   |
| 20                     | 0.2          | 13 <sup>h</sup>      | 1                | N.E. <sup>i</sup> | N.E.                    | 0/7         | 19 (8)                                     | 1/7                   |
| 20                     | 0.4          | 9                    | —                | N.E.              | N.E.                    | 6/7         | 23 (4)                                     | 0/7                   |

<sup>a</sup> Tumor regression (T/C%) on day 8 after the last treatment.

<sup>b</sup> Fractional tumor volume relative to controls was calculated as described in "Materials and Methods."

<sup>c</sup> Log cell kill.

<sup>d</sup> T-C, tumor growth delay.

<sup>e</sup> Days after the last treatment.

<sup>f</sup>  $P < 0.05$  versus taxotere alone.

<sup>g</sup>  $P < 0.01$  versus taxotere alone.

<sup>h</sup>  $P < 0.05$  versus brostallicin alone.

<sup>i</sup> N.E. not evaluable because of the tumor growth kinetic value.

Los datos consignados en dicha tabla muestran claramente que la composición que contiene el PNU 166196 (brostallicina) junto con un agente antimicrotúbulo como es el docetaxel (Taxotere), en un tratamiento a un xenoinjerto de carcinoma de pulmón humano en modelo murino, brinda una regresión del tumor (T/C%) muy superior a la obtenida con los compuestos por separado sin aumentar la toxicidad.

De igual forma, la fracción de volumen relativa del tumor (FTV) demuestra que al emplear dicha composición el efecto obtenido sobre el tumor es más que aditivo (sinérgico), (FTV = relación entre el volumen medio del tumor del grupo tratado con respecto al volumen medio del tumor del grupo control, una relación  $>1$  indica un efecto más que aditivo).

Por otro lado, en relación a la composición que comprende PNU 166196 y gemcitabina me permito presentar los siguientes datos que son el resultado de la medida de la actividad citotóxica in vitro realizada para esta composición, empleando cultivos celulares de carcinoma pancreático humano BX-PC3. Las células fueron cultivadas a 37°C en una atmósfera húmeda del 5% de CO<sub>2</sub> y 24 horas después tratadas con cantidades escalares de la composición mencionada por un periodo total de 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

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

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

Señor Superintendente,

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

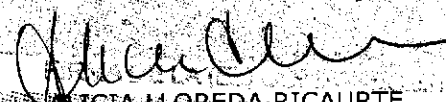
T.P. 53.215

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

El Notario 41 del círculo de Bogotá, de la fe que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 5071 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/69 mod. 36)

Bogotá D.C. **23 ABR. 2009**

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptables, y como ingrediente activo, un derivado de acrilóil distamicina, el cual 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antimicrotúbulo el cual es docetaxel o un antimetabolito el cual es gemcitabina. *Brastatidina + Docetaxel + gemcitabina.*
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ingrediente activo 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y docetaxel.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, donde el ingrediente activo 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 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y gemcitabina.