

113

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-087918- -00010-0000

Fecha: 2008-06-25 15:50:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 13

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"COMBINACIONES ANTINEOPLÁSICAS TALES COMO
RAPAMICINA JUNTO CON GEMCITABINA O
FLUOROURACIL".-Clase A61K 45/06.-Expediente número
03-087.918.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de Marzo de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **0846** bajo los acápites de claridad de las reivindicaciones, novedad y nivel inventivo, me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **MODIFICACIONES VOLUNTARIAS AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

Antes de entrar a analizar las objeciones presentadas por el Señor Examinador, me permito manifestar que debidamente autorizado por el solicitante, procedo a efectuar las siguientes modificaciones voluntarias al capítulo reivindicatorio:

- (i) En el capítulo reivindicatorio actualmente presentado el término "**rapamicina**" ha sido reemplazado por la expresión "**rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico**".
- (ii) Es deseo del solicitante **cancelar** las reivindicaciones 3, 4, 5, 8, 9 y 10 que se encuentran actualmente presentadas.

Sobre este particular, quiero manifestar que, **ninguna de las modificaciones realizadas por el solicitante constituye una ampliación del objeto de protección inicialmente solicitado.** Por el contrario obedecen a la eliminación de ciertas reivindicaciones y el reemplazo de un término general por uno más específico lo que claramente corresponde a una limitación.

714

4. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO**

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

"De la descripción y los ejemplos se desprende el hecho de que los compuestos se administran de manera secuencial y separada, es decir un método de tratamiento".

Con el fin de dar respuesta a la anterior objeción expuesta por el señor Examinador, me permito manifestar que, **es deseo del solicitante eliminar la expresión "para uso simultaneo, secuencial o separado en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero"** de la reivindicación 6 originalmente presentada que ahora corresponde a la nueva reivindicación 3 tal como se expone en el punto 5 del presente memorial. Con esta modificación queda completamente claro que dicha reivindicación no se refiere a un método de tratamiento sino por el contrario hace referencia a un producto que comprende compuestos específicos.

5. **Estructura del capítulo reivindicatorio**

Antes de entrar a analizar la objeción referida a la aparente falta de novedad y nivel inventivo de la solicitud y considerando las modificaciones realizadas voluntariamente y sugeridas por el señor Examinador a fin de superar las objeciones relativas a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio, me permito exponer a usted la nueva estructura del capítulo reivindicatorio que ahora se presenta a su consideración.

Este nuevo capítulo reivindicatorio consta de **5 reivindicaciones** y tiene como base el capítulo reivindicatorio actualmente presentado en el cual se han hecho las siguientes modificaciones.

NUEVA REIVINDICACIÓN 1: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada. En dicha reivindicación el término "**rapamicina**" ha sido remplazado por el término "**rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico**".

NUEVA REIVINDICACIÓN 2: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada a la cual no se le ha realizado ninguna modificación.

NUEVA REIVINDICACIÓN 3: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 6 actualmente presentada en la cual el término "**rapamicina**" ha sido remplazado por el término "**rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico**". Adicionalmente la expresión "**para uso simultáneo, secuencial o separado en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero**" ha sido eliminada de dicha reivindicación.

NUEVA REIVINDICACIÓN 4: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 7 actualmente presentada en la cual se ha modificado su dependencia según la nueva numeración.

NUEVA REIVINDICACIÓN 5: Esta reivindicación corresponde a la reivindicación 11 actualmente presentada en la cual el término "rapamicina" ha sido remplazado por el término "rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico".

Finalmente, me permito reiterar que **ninguna de las modificaciones realizadas amplía el alcance de la invención**, toda vez que han sido realizadas con el ánimo de proporcionar una mayor claridad al capítulo reivindicatorio, superar las objeciones presentadas por el señor Examinador y se encuentran plenamente sustentadas tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

6. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NOVEDAD**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico número **0846**, manifiesta que la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas del documento US5066493 (**D1**), asegurando que:

"La patente US5066493 enseña combinaciones para el tratamiento de tumores que comprende:

- *Rapamicina*
- *Fluorouracil*

...Comparando elemento por elemento, todos los elementos característicos de las combinaciones de las reivindicaciones 1, 3, 6, y 8 de la presente solicitud , se encuentran revelados en el documento citado".

Frente a la anterior afirmación, me permito inicialmente dirigir la atención del señor Examinador hacia el capítulo reivindicatorio modificado, en donde se especifica con claridad que la invención comprende:

- Un combinación farmacéutica conformada por **rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina.**
- La combinación farmacéutica del punto anterior que adicionalmente incluye un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato.
- Un producto donde la rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, el compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, o ambos son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivas.

226

De conformidad con lo anterior, me permito señalar que al tenor del capítulo reivindicatorio modificado ahora presentado es claro que el documento **D1** citado por el señor Examinador **no puede ser considerado como relevante para desvirtuar el requisito de novedad, toda vez que dicho documento no enseña en forma explícita una combinación farmacéutica que presente de forma idéntica las características técnicas esenciales de la combinación que es ahora reivindicada.** De conformidad con lo anterior, me permito exponer ante el señor Examinador los siguientes argumentos técnicos con los cuales se demuestra la novedad de la invención en cuestión.

En primer lugar, nótese que el documento **US 5,066,493 (D1)**, describe el uso de gemcitabina como un agente inmunosupresor útil en el tratamiento de una variedad de desordenes que incluyen linfomas y leucemias de células T y B. Así mismo **D1** describe el uso de gemcitabina en combinación con uno o más componentes activos, dentro de los que se incluye la rapamicina.

De otro lado, considero importante señalar que, el documento **D1 no enseña ninguna combinación que incluya específicamente rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico (CCI-779) y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina, tal y como si lo enseña y reivindica la presente solicitud.** Adicionalmente, **D1** no enseña el uso de cantidades subterapéuticamente efectivas de CCI-779 o gemcitabina las cuales si son contempladas en la presente invención.

De esta forma, **D1 se limita simplemente a proteger una combinación de rapamicina, 5-fluorouracil y ciclofosfamida, sin hacer ninguna referencia específica sobre el hidroxiéster de rapamicina CCI-779, cantidades subterapéuticamente efectivas de CCI-779 o gemcitabina, y mucho menos una combinación específica de CCI-779 y 5-fluorouracil.**

En vista de estos hechos, es claro que la combinación farmacéutica para el tratamiento del cáncer que enseña el documento **D1** citado por el señor Examinador tiene diferencias diametrales con respecto a la combinación que se protege en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud, toda vez que, dicha combinación no comprende específicamente el hidroxiéster de rapamicina CCI-779, y tampoco cantidades subterapéuticamente efectivas de CCI-779 o gemcitabina.

Finalmente, me permito solicitar al señor Examinador que tenga en cuenta que, el **Manual Andino de Patentes** indica que "*Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que **contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención***"¹.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad industrial de los Países de la Comunidad Andina, Página 65, Segunda Edición, 2004.

Para el caso que nos ocupa, es claro que, el señor Examinador está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales del objeto de la invención tal como ha sido definido en las reivindicaciones ahora presentadas. En otras palabras, el señor Examinador está considerando una referencia que, si bien está relacionada con el campo técnico de la invención, **no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud porque no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención bajo estudio.**

7. **OBJECCIÓN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO**

Ahora bien, el señor Examinador en su Concepto Técnico número **0846**, manifiesta que, la presente solicitud carece de nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos US5066493 (**D1**) y WO9959628 (**D2**).

7.1 **CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO US5066493 (D1)**

Con respecto a este documento el señor Examinador afirma que:

"La patente US5066493 enseña combinaciones para el tratamiento de tumores que comprende:

- *Rapamicina*
- *Fluorouracil*".

Frente a este particular, me permito resaltar que tal como se mencionó en el punto 6 del presente memorial, el documento **D1** describe el uso de gemcitabina como un agente inmunosupresor útil en el tratamiento de una variedad de desordenes que incluyen linfomas y leucemias de células T y B. Así mismo, **D1** también describe el uso de gemcitabina en combinación con uno o más componentes activos, dentro de los que se incluye la rapamicina, pero en dicho documento no se menciona específicamente una combinación que contenga rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico.

A este respecto, considero importante señalar que, **en el documento D1 citado por el señor Examinador no existe ninguna sugerencia o motivación que lleve a la persona con conocimientos medios en la materia a preparar una combinación farmacéutica que contenga específicamente rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina tal como se está reivindicado ahora en la presente solicitud.** Por el contrario, la reivindicación 1 de dicho documento se limita simplemente a proteger una combinación de rapamicina, 5-fluorouracil y ciclofosfamida sin hacer referencia alguna a CCI-779.

W

Adicionalmente, es importante considerar que **D1** no sugiere que cantidades subterapéuticamente efectivas de rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil ó gemcitabina pueden ser usadas. De igual forma **D1** tampoco sugiere una combinación de CCI-779 y 5-fluorouracil con, o sin, leucovorina.

En vista de estos hechos, es claro que una persona versada en la materia que pretenda preparar una combinación farmacéuticamente efectiva que contenga *rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico* y 5-fluorouracil no tendría razón alguna para usar como punto de partida o referencia el documento **D1**, toda vez que en dicho documento no se hace ninguna referencia con respecto a esta combinación.

Por lo tanto, me permito resaltar que, no hay ningún motivo para pensar que un documento como **D1** que se limita simplemente a proteger una combinación de rapamicina, 5-fluorouracil y ciclofosfamida le pueda servir como guía a la persona versada en la materia que pretenda preparar combinaciones de rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina. Así mismo dicho documento no llevaría a la persona versada en la materia a pensar que cantidades subterapéuticamente efectivas de rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil ó gemcitabina pueden ser usadas.

De otro lado, manifiesta el señor Examinador que:

*"no se demuestra una ventaja de las combinaciones que se reivindican frente a lo que se presenta en el estado de la técnica, ya que se puede asumir que los efectos son **simplemente aditivos** cuando se trata de los tres compuestos combinados".*

Frente a tal afirmación, considero de gran importancia señalar que, tal como se indica en la página 20, líneas 18-22 de la presente solicitud **"en ningún caso las combinaciones presentaron menos de un 50% de inhibición del crecimiento lo que indica que las combinaciones eran por lo menos aditivas y no producían evidencia de antagonismo"**.

En conexión con lo anterior, me permito manifestar que la ausencia de antagonismo en las combinaciones es una característica que no es fácilmente predecible por la persona versada en la materia. Por tal razón, el hecho de que los datos indiquen que las combinaciones eran por lo menos aditivas y no producían antagonismo, es una evidencia que le demuestra a la persona versada en la materia el nivel inventivo de la presente invención.

79

7.2 **CONSIDERACIONES RESPECTO AL DOCUMENTO WO9959628 (D2)**

Con respecto a este documento el señor Examinador afirma que:

"La publicación WO9953628 enseña que las combinaciones de 5-fluorouracil y levocorin mejoran la eficacia del 5-fluorouracil en pacientes con cáncer colorectal avanzado".

Sobre este particular, me permito manifestar que, el documento **D2** citado por el señor Examinador, proporciona terapias de combinación utilizando un inmunógeno neutralizador del factor de crecimiento del tumor. Así mismo, **D2** se refiere a terapias de combinación de 5-fluorouracil y leucovorina (páginas 3 y 4). Dicha terapia de combinación produce "morbilidad significativa" y "efectos laterales nocivos". Adicionalmente el documento **D2** propone la inmunización con anti G17 (anti-heptadecagastrana), procedimiento que se suma a la terapia de combinación con agentes quimioterapéuticos tales como 5-fluorouracil y leucovorina.

Pero en el documento **D2** no existe ninguna sugerencia sobre las combinaciones que son actualmente reivindicadas o productos que comprendan CCI-779 y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina.

En vista de los hechos anteriormente mencionados, es claro que **a partir de las enseñanzas del documento D2 una persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia a las composiciones actualmente reivindicadas, toda vez que estas no sugieren o indican una combinación farmacéutica conformada por rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil y gemcitabina. Adicionalmente este documento tampoco sugiere una combinación farmacéutica de esta naturaleza que adicionalmente incluya un compuesto seleccionado entre leucovorina y levofolinato ó, un producto donde la rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico, el compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, o ambos son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivas.**

7.3 **CONSIDERACIONES RESPECTO A LA COMBINACIÓN DE D1 Y D2**

Con respecto a la combinación de las enseñanzas de los documento **D1** y **D2** el señor Examinador manifiesta que:

"una persona versada en la materia tomaría cualquiera de las composiciones reveladas en US5066493 y la combinaría con las enseñanzas de WO9959628 para llegar a las

composiciones que se reivindican con la expectativa de que dichas combinaciones también fueran efectivas para el tratamiento del cáncer".

Sobre este particular, me permito manifestar que, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para combinar las enseñanzas de estos documentos dado que:

- (i) **D1** describe el uso de gemcitabina como un agente inmunosupresor útil en el tratamiento de una variedad de desordenes que incluyen linfomas y leucemias de células T y B. Así mismo, **D1** también describe el uso de gemcitabina en combinación con uno o más componentes activos, dentro de los que se incluye la rapamicina, **pero en dicho documento no se menciona específicamente una combinación que contenga rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico.**
- (ii) **D2** proporciona terapias de combinación utilizando un inmunógeno neutralizador del factor de crecimiento del tumor. Así mismo, **D2** se refiere a terapias de combinación de 5-fluorouracil y leucovorina (páginas 3 y 4). Dicha terapia de combinación produce "morbilidad significativa" y "efectos laterales nocivos". Adicionalmente el documento **D2** propone la inmunización con anti G17 (anti-heptadecagastrana), procedimiento que se suma a la terapia de combinación con agentes quimioterapéuticos tales como 5-fluorouracil y leucovorina. **Pero en el documento D2 no existe ninguna sugerencia sobre las combinaciones que son actualmente reivindicadas o productos que comprendan CCI-779 y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina.**

Teniendo en cuenta estos hechos, es claro que, ninguno de estos documentos solos o combinados puede llevar a la persona versada en la materia a preparar una combinación igual a la que es reclamada en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, toda vez que, ninguno de estos documentos sugiere combinaciones que comprendan CCI-779 y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina.

De igual forma ninguno de estos documentos sugieren que cantidades subterapéuticamente efectivas de rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado entre 5-fluorouracil ó gemcitabina pueden ser usadas.

Por último, me permito solicitar de manera respetuosa al señor Examinador que tenga en cuenta que, si bien es cierto que el **Manual Andino de Patentes** establece que el análisis de nivel inventivo permite al Examinador entrar a combinar las enseñanzas de dos o mas documentos, también es cierto que esto sólo puede realizarse "*si dicha combinación fuese obvia para la persona versada en la materia técnica correspondiente*"².

² Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención, Quito Ecuador 2004, Página 81, numeral 10.6.

231

Como se ha expuesto, en ninguno de los documentos citados **D1** y **D2** existe sugerencia o motivación alguna para que la persona versada en la materia vea de manera obvia preparar una combinación que comprenda **CCI-779** y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, como tampoco un producto donde la rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico, el compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, o ambos son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivas. Por esta razón, la combinación de estos dos documentos no sería obvia para la persona versada en la materia a la luz de las reivindicaciones modificadas.

8. ANÁLISIS SUGERIDO DE NIVEL INVENTIVO

Bajo el panorama que ofrecen los argumentos anteriormente expuestos, solicito al señor Examinador de manera muy respetuosa realizar un nuevo análisis de nivel inventivo de la solicitud, basándose para ello en el enfoque problema-solución contemplado por el **Manual Andino de Patentes**.

De acuerdo con el citado **Manual**, *"Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución"*³.

En este sentido, el **Manual** afirma que para aplicar dicho enfoque es necesario: (i) identificar el estado de la técnica más cercano; (ii) identificar las características técnicas de la invención que son diferentes con respecto a la anterioridad; y (iii) definir el problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.

Para el presente caso, el estado de la técnica más cercano está dado por los documentos **D1** y **D2** citados por el señor Examinador, y estos documentos se diferencian ampliamente de la presente solicitud, dado que, no enseñan o sugieren una combinación que comprenda **CCI-779** y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, como tampoco un producto donde la rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico, el compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, o ambos son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivas.

Hecho lo anterior, el **Manual** indica que: *"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de las reivindicaciones"*.

³ Manual para el Examen de solicitudes de Patentes de Invención, Quito Ecuador 2004, Página 77.

732

Para responder esta pregunta en el caso que nos ocupa, es de gran importancia tener en consideración que los documentos **D1** y **D2** citados por el señor Examinador **no** sugieren a la persona versada en la materia que a partir de las combinaciones enseñadas en dichos documentos pueda llegar a las combinaciones que son ahora reivindicadas en la presente solicitud, las cuales contienen CCI-779 y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracil y gemcitabina, y que además de esto sean por lo menos aditivas, presenten como mínimo un 50% de inhibición del crecimiento y que no produzcan antagonismo.

En vista de este hecho, me permito manifestar que no hay razón para pensar que la persona versada en la materia pueda llegar a obtener de manera obvia una combinación con las características esenciales idénticas a la que ahora se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado.

9. **CONCLUSIÓN**

Queda entonces plenamente demostrado que las objeciones relativas a la claridad de las reivindicaciones, fueron superadas mediante las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

Así mismo, quedó claro que entre la presente solicitud sí es novedosa frente al documento **D1** citado por el señor Examinador, dado que existen diferencias diametrales entre las combinaciones reclamadas en cada uno de estos documentos.

Finalmente, se demostró que la presente invención sí tiene el nivel inventivo requerido frente a los documentos citados **D1** y **D2**, ya que, las combinaciones ahora reclamadas no son obvias para la persona versada en la materia. De igual forma se demostró que no existe motivación alguna para que una persona con conocimientos medios opte por combinar las enseñanzas de **D1** con las enseñanzas de **D2** con el fin de llegar al objeto de la presente invención.

10. Anexo me permito presentar:

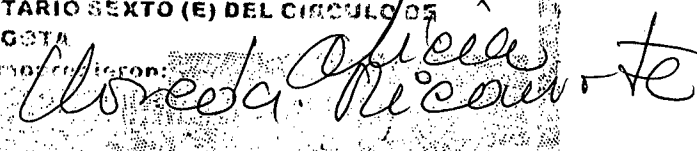
- (a) Recibo número 08 - 48,364, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

733

11. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA S E X T A DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 06 JUN 2008
Ante mi PABLO MENDEZ BARRAL
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTA
Conociendo con:

Quien (es) exhibió(aron) el documento
39.690.713
y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.




ALICIA LLORED A RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



234

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 48,364
FECHA : JUNIO 17 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-087918- -00010-0000

Fecha: 2008-06-25 15:50:34 Dep. 2020 NÚMERO DE RECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 13

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLÓMEIDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTÁ	062754387	2756081	17/06/2008	1,182,200.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

NÚMERO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Una combinación antineoplástica que comprende una cantidad efectiva de rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracilo y gemcitabina.
2. La combinación de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además un compuesto seleccionado de leucovorina y levofolinato.
3. Un producto que comprende rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico y un compuesto seleccionado de 5-fluorouracilo y gemcitabina como una preparación combinada.
4. El producto de conformidad con la reivindicación 3, que comprende además un compuesto seleccionado de leucovorina y levofolinato.
5. El producto de acuerdo a la reivindicación 3 o la reivindicación 4, donde la rapamicina 42-éster del ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2- metilpropanoico, el compuesto seleccionado de 5-fluorouracilo y gemcitabina, o ambos son proporcionados en cantidades subterapéuticamente efectivas.

236

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Gebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der Arzneimitteltherapie und stellt die neue Verwendung von 2',2'-Difluornucleosiden zur Herstellung von Zusammensetzungen zur immunsuppressiven Therapie und neue pharmazeutische Zusammensetzungen und Produkte zur Behandlung des menschlichen und tierischen Körpers zur Verfügung.

Stand der Technik

Die Unterdrückung der Reaktivität des Immunsystems durch immunsuppressive Therapie ist von großer medizinischer Bedeutung bei der Verhütung der Abstoßung allogener Transplantate bei Transplantationspatienten und bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Im Laufe der vergangenen Jahre ist eine beschränkte Zahl neuer Medikamente, welche zur Anwendung in der immunsuppressiven Therapie geeignet sind, wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab und Rapamycin, entwickelt worden.

Nach wie vor besteht ein dringender Bedarf, wirksamere und besser verträgliche Methoden zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und für die Verhütung der Abstoßung allogener Transplantate bei Transplantationspatienten zu entwickeln. Die vorliegende Erfindung ist daher bestrebt, neue pharmazeutische Zusammensetzungen und Produkte zur Verwendung in diesem Therapiegebiet bereitzustellen.

Es ist gezeigt worden, daß 2',2'-Difluornucleoside in vitro antivirale Wirkungen (US-Patent 4,808,614) und in Krebs-Standardscreeningtests onkolytische Aktivität entfalten (US Patent 5,464,826). Von diesen Verbindungen ist das 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin (Gemcitabin, dFdC) hinsichtlich seiner onkolytischen Aktivität umfassend untersucht worden (Kaye, *J. Clin. Oncol.* 12, 1527 (1994)). Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studien erhielt Gemcitabinhydrochlorid in über 50 Staaten die behördliche Zulassung zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und/oder Pankreaskarzinom. Weitere Studien zur Behandlung von Mamma-, Blasen- und Ovarialkarzinom mit Gemcitabin werden gegenwärtig durchgeführt.

132

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6, wobei das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

8. Verwendung gemäß Anspruch 7, wobei das Gemcitabinhydrochlorid mit einem oder mehreren von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) kombiniert ist.

9. ~~Pharmazeutische Zusammensetzung~~ in Dosiseinheitsform, welche von 1 bis 10 mg ~~Gemcitabinhydrochlorid~~ und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür umfaßt.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung, welche umfaßt:

- eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,
- eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, ~~Rapamycin~~ und einem oder mehreren Corticosteroid(en) und
- einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein Streckmittel oder ein Vehikel dafür.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 10, worin die Verbindung der Formel I 2'-Desoxy-2',2'-difluorcytidin der in Anspruch 6 genannten Formel II oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 11, worin das pharmazeutisch annehmbare Salz das Hydrochlorid ist.

13. Pharmazeutisches Produkt, welches eine Verbindung der in Anspruch 1 genannten Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und eines oder mehrere von Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Daclizumab, Rapamycin und einem oder mehreren Corticosteroid(en) in Kombination zur gleichzeitigen, getrennten oder aufeinanderfolgenden Verwendung bei der Therapie des menschlichen oder tierischen Körpers enthält.