

464
#463

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-012058- -00006-0000

Fecha: 2007-10-29 15:53:51 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 04.012.058

Solicitud de patente de invención titulada:

“TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER”.

Solicitante: SUGEN, INC. Y PHARMACIA CORPORATION.

RESPUESTA AL OFICIO No. 9354, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 281,
DE FECHA 03 DE AGOSTO DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones originales 1 a 50 corresponden a materia no patentable, por dirigirse a métodos de tratamiento para el cáncer.

b- i) En respuesta a la única objeción del Examinador, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** en el que **DESISTO** de las Reivindicaciones originales 1 a 50 y presento las **NUEVAS** Reivindicaciones 1 y 2 que se dirigen a composiciones farmacéuticas específicas que comprenden la combinación de un inhibidor de la proteína quinasa y un inhibidor selectivo de la ciclooxygenasa-2.

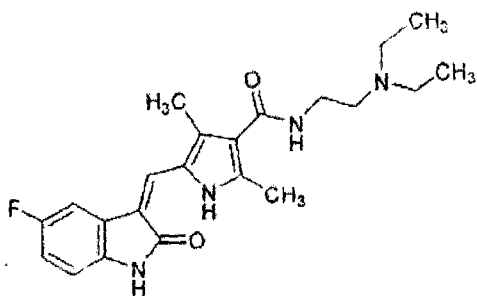
Las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 encuentran soporte en las Reivindicaciones originales 16 y 45, que incluían inicialmente los compuestos específicos de la composición farmacéutica ahora reivindicada. Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo de la invención incluye la explicación

465
2
464

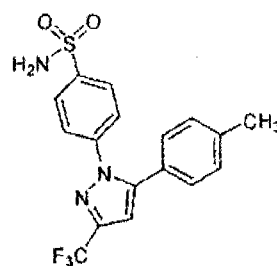
detallada de composiciones y la administración farmacéutica de las combinaciones sinérgicas de la invención (páginas 115 a 124).

Es importante anotar que la materia que protege este Capítulo Reivindicatorio Modificado de ninguna manera constituye una ampliación a la divulgación original de la presente solicitud, por el contrario, lo ahora reivindicado corresponde a una franca limitación del alcance inicialmente pretendido.

ii) Adicionalmente, me permito adjuntar los resultados del Reporte #82 de Pharmacia Co., titulado "evaluación in vivo del agente de Pharmacia SU3, Compuesto C, y sus combinaciones, en el estandar xenógrafo del carcinoma de seno humano MX-1 y modelos adyuvantes" (ANEXO 1), en donde se enseña claramente que la combinación de (i) un inhibidor de la proteína quinasa (SU3) y (ii) un inhibidor de la ciclooxigenasa (Compuesto C), es más eficaz en el tratamiento del cáncer, que la administración de (i) o (ii) de manera independiente.



SU3



Compuesto C

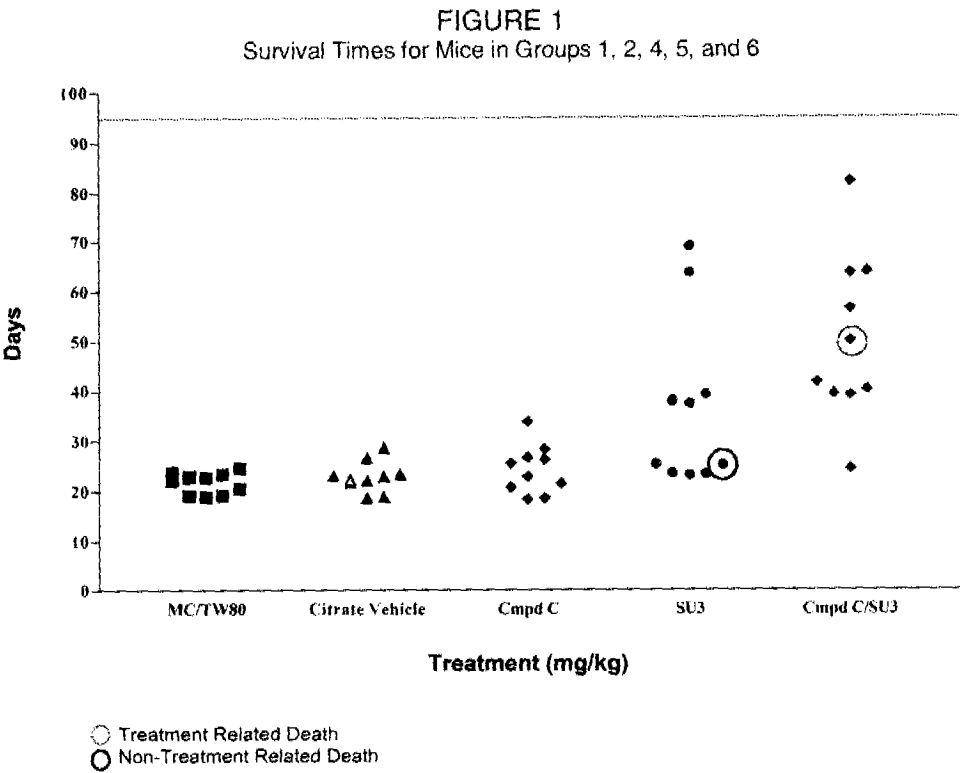
En este estudio, grupos separados de ratones con cáncer se trataron con: vehículos farmacéuticos (control), un inhibidor de ciclooxigenasa (Compuesto C), un inhibidor de la proteína quinasa (SU3) y una combinación del Compuesto C y el compuesto SU3. La eficacia del tratamiento se evaluó en términos del tiempo y porcentaje de supervivencia de los ratones.

Los resultados obtenidos ilustran claramente que la combinación de la invención incrementa significativamente la supervivencia de los ratones en estudio, en comparación con el tratamiento individual con los mismos fármacos. En particular, los niveles de supervivencia logrados con la terapia de combinación resultan mayores que los esperados con el tratamiento individual con SU3 o el Compuesto C y también resultan mayores que el efecto "aditivo" de la actividad individual de dichos compuestos.

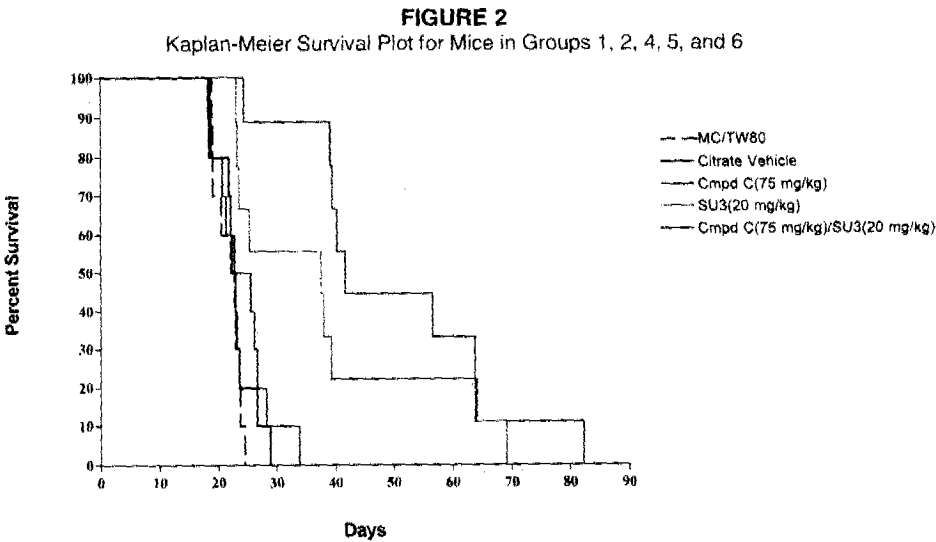
Las siguientes gráficas muestran los resultados alcanzados con la combinación de la invención, en comparación con las monoterapias de SU3 y Compuesto C, individualmente.

466
35465

La Figura 1 muestra el tiempo de supervivencia significativamente aumentado con el tratamiento de la combinación SU3 y Compuesto C (CmpdC/SU3).



La Figura 2 enseña los resultados en términos de porcentaje de supervivencia, mostrando que la combinación de la invención (Cmpd C (75 mg/kg)/ SU3(20mg/kg) – línea púrpura), proporciona mayor tiempo de supervivencia a lo largo de todo el estudio.

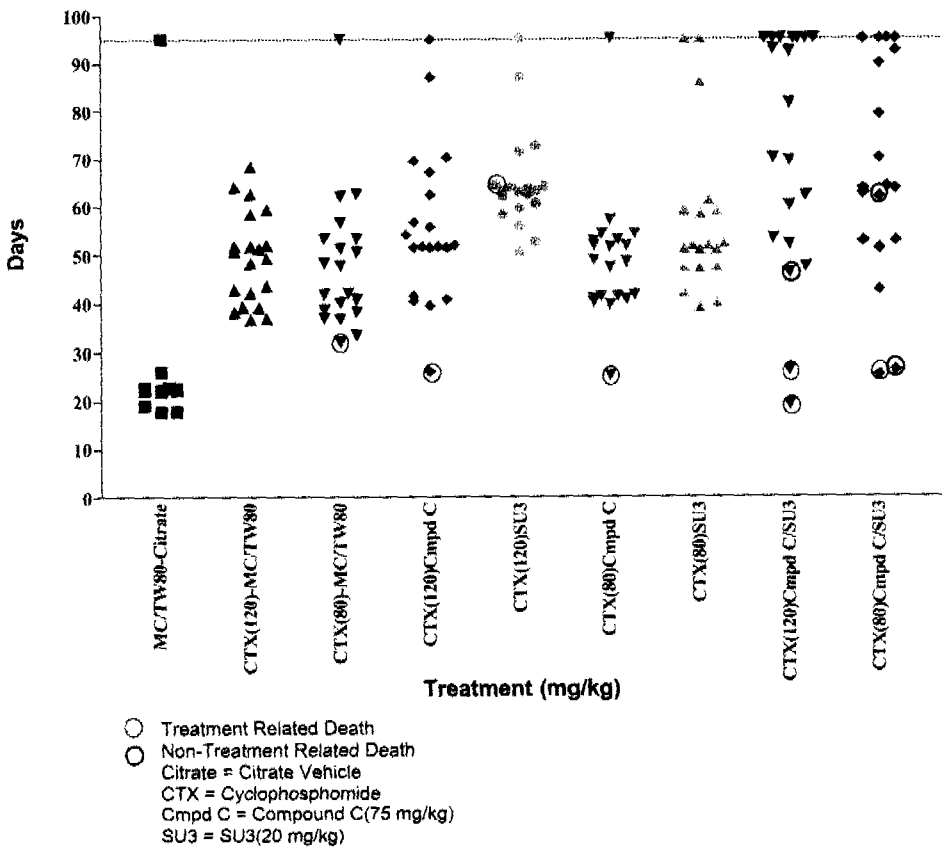


La Figura 3 enseña el efecto de la cliclofosfamida (CTX) como adyuvante en el tratamiento, mostrando que los mejores resultados se obtienen con CTX(120mg)Cmpd C/SU3.

467
466

FIGURE 3

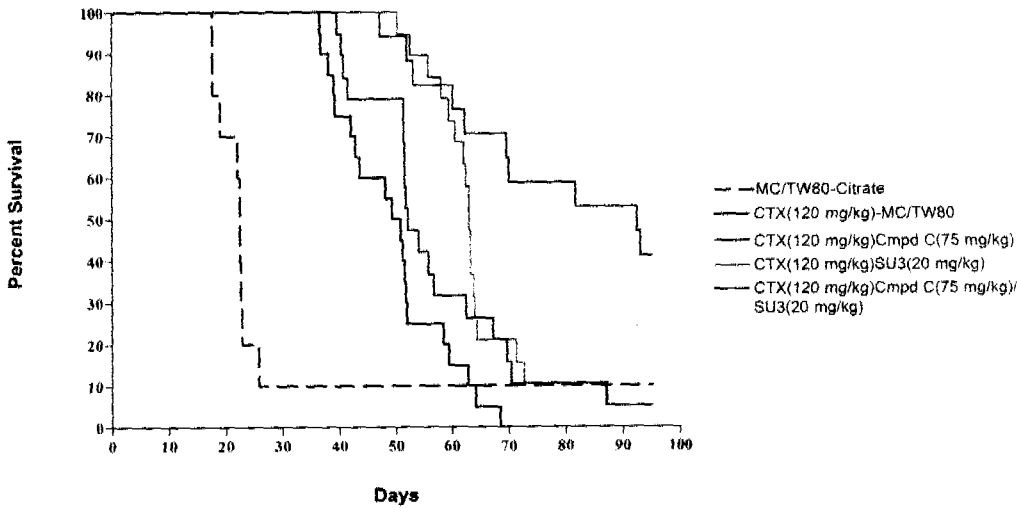
Survival Times for Mice in Groups 3 and 7-14



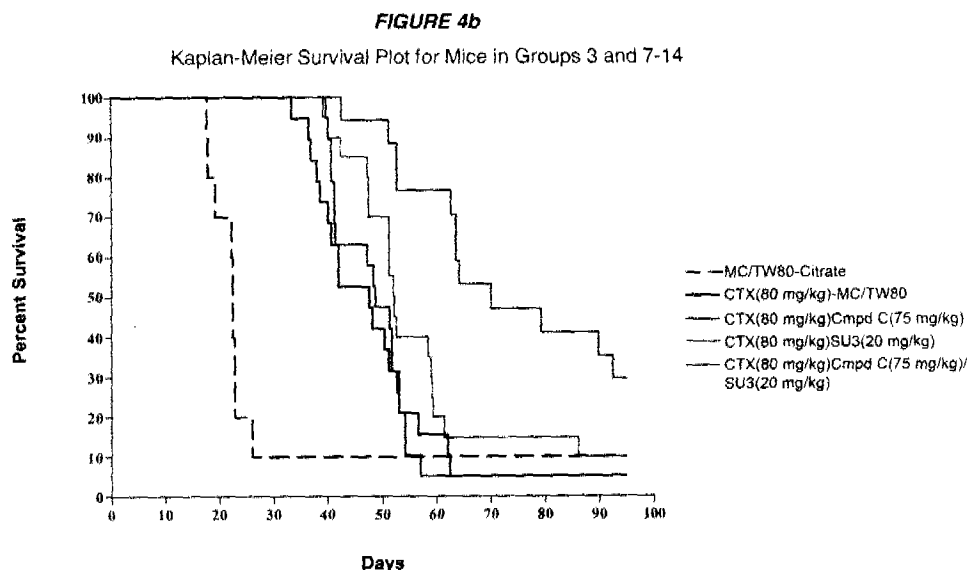
Finalmente, las Figuras 4a y 4b muestran el efecto de CTX en términos de porcentaje, demostrando que los mejores resultados se obtienen con la combinación Cmpd C/SU3 y CTX (120 mg/kg) – líneas púrpura.

FIGURE 4a

Kaplan-Meier Survival Plot for Mice in Groups 3 and 7-14



468
467
S



4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a emitir un examen de fondo con los resultados del examen de patentabilidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. De no haber objeciones en cuanto a la patentabilidad de esta invención, solicito respetuosamente se proceda con la concesión de la misma.

Atentamente,

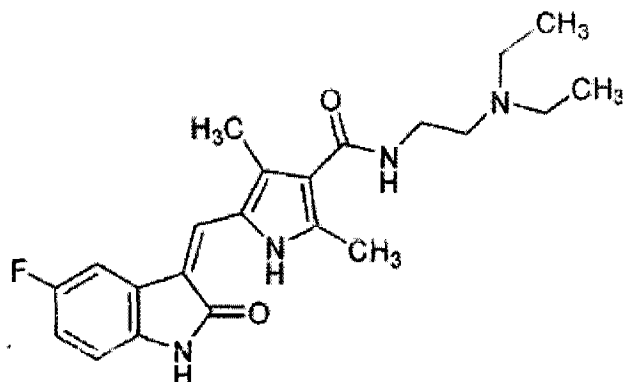

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

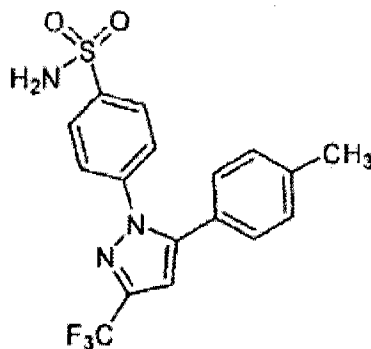
- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- **Anexo 1:** Report #82, Pharmacia Co. (MX1adj-e21), "in vivo evaluation of pharmacia agent SU3, Compound C, and their combinations in the human breast carcinoma xenograft standard and adjuvant models". Piedmont Research Center, December 18, 2001.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO*(examen de fondo)*

1. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la proteína quinasa

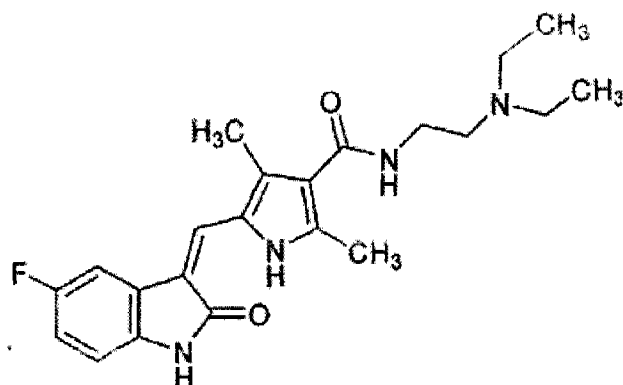


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del cáncer.

2. La composición farmacéutica de la Reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor de la proteína quinasa



es la sal L-malato.

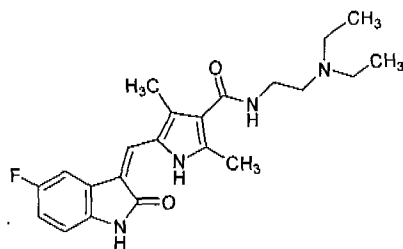
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Additional Experimental Data

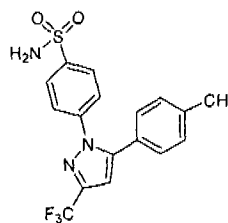
470
~~471~~

(1) The following information was taken from Report #82 to Pharmacia Co. (MX1adj-e21), entitled "in Vivo Evaluation of Pharmacia Agent SU3, Compound C, and their Combinations in the MX-1 Human Breast Carcinoma Xenograft Standard and Adjuvant Models" from the Piedmont Research Center, dated December 18, 2001. As the summarized experimental data below show, the combination of (1) a protein kinase inhibitor according to formula I and (2) a cyclooxygenase inhibitor is much more efficacious in the treatment of cancer in a subject than either (1) or (2) when each is administered alone.

(2) In general, separate groups of tumor-bearing mice were treated with carrier vehicles (controls), a cyclooxygenase inhibitor ("Compound C"), a protein kinase inhibitor ("SU3"), and a combination of Compound C and SU3. The structures of Compound C and SU3 are:



SU3



Compound C

Efficacies of the administrations were evaluated in terms of mice survival times and percentages of surviving mice.

(3) Mice and Tumor Implantation Methods

Female *nu/nu* mice (Harlan), 11 weeks of age (at pair-match; Day 1), were fed *ad libitum* water (reverse osmosis, 1 ppm Cl) and an irradiated standard rodent diet (NIH31 Modified and Irradiated) consisting of: 18% protein, 5% fat, and 5% fiber. The mice were housed in static microisolators on a 12-hour light cycle at 21 - 22 °C (70 - 72 °F) and 40% - 60% humidity.

The mice were implanted subcutaneously with 1 mm³ MX-1 human breast carcinoma fragments in the flank. The resulting tumors were monitored initially twice weekly, and then daily as the neoplasms reached the desired size, approximately 100 mg. When the carcinomas attained a size between 62 - 162 mg in calculated tumor weight, the animals were pair-matched into various treatment groups (group mean tumor weights ranged from 93-94 mg).

(4) Drugs and Treatment Protocol

Generally, SU3 was supplied in a citrate buffer vehicle at 5 mg/mL. Compound C was supplied for oral administration in MC/TW80 (0.5% methylcellulose: 0.1% polysorbate 80). Compound C dosing solutions were prepared fresh weekly by stirring the appropriate amount of Compound C (7.5 mg/mL) in MC/TW80 for two to three hours. Cyclophosphamide ("CTX"; Pharmacia) was used as an adjuvant for some studies and was diluted with isotonic saline. All doses were delivered in volumes of 0.2 mL per 20 g mouse body weight, and were body weight adjusted.

471
472
8

The mice were pair-matched on Day 1 into fourteen groups; there were ten animals each in Groups 1 – 6; and 20 mice each in Groups 7 – 14. Three vehicle control groups were included in the test.

Group 1: MC/TW 80

Group 2: citrate vehicle

Group 3: MC/TW 80 and citrate vehicle

Group 4: Compound C was administered at 75 mg/kg

Group 5: SU3 was administered at 20 mg/kg.

Group 6: The same doses of Compound C and SU3 (also same routes and schedules as Groups 4 and 5) were administered in combination.

The tumor growth delay (TGD) method was used in this study; treatment-effected mean increases in survival of various groups were compared to each other and to the mean survival time of breast tumor-bearing mice receiving only vehicle. In the TGD method, each animal was euthanized as a cancer death when its carcinoma reached a size of 1.5 g.

(5) An analogous set of trials was performed with the adjuvant CTX for those mice organized into Groups 7-14. Specifically, Groups 7, 9, 10, and 13 were each administered CTX on Day 1 at 120 mg/kg. Groups 8, 11, 12, and 14 received CTX on Day 1 at 80 mg/kg. Carcinomas were carefully monitored over the first two weeks following CTX administration. The tumors in those groups treated with 120 mg/kg CTX reached their carcinoma weight nadir on Day 12, whereas the tumors in groups receiving 80 mg/kg CTX experienced their carcinoma weight nadir between Days 9 – 15.

(6) Figure 1 summarizes the results of the combination treatment as compared to the monotherapies of SU3 and Compound C for Groups 1, 2, 4, 5, and 6.

Figure 2 presents the results in terms of the percentages of surviving mice in Groups 1, 2, 4, 5, and 6 as a function of time (Kaplan-Meier curves).

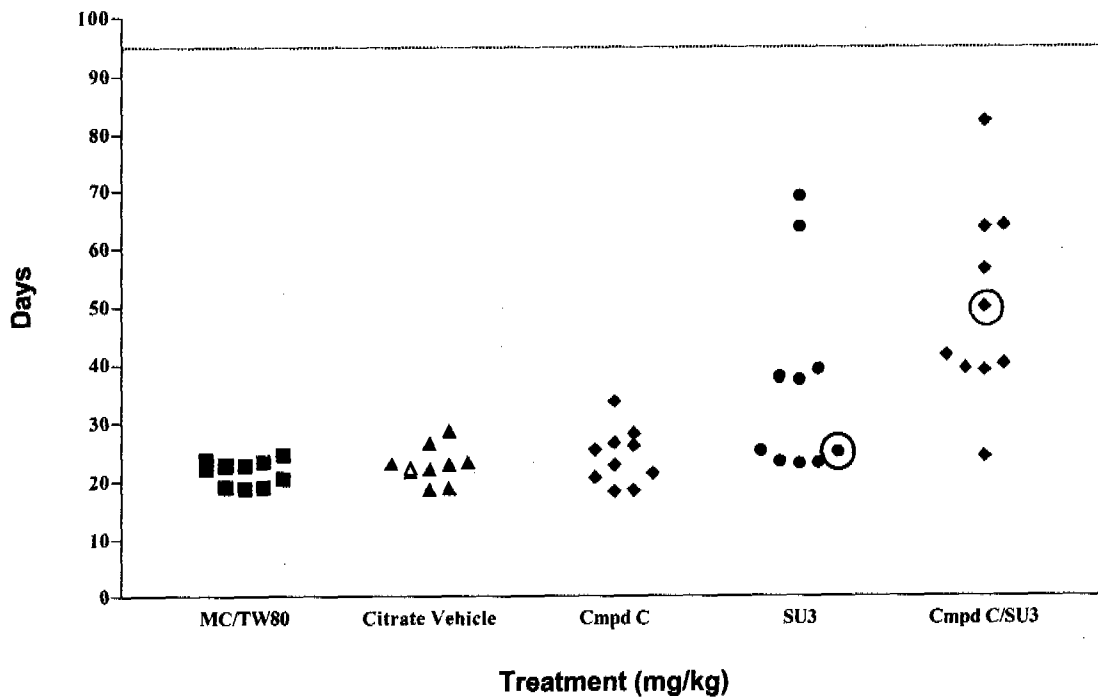
Figure 3 summarizes the results of the adjuvant combination treatment as compared to the monotherapies of SU3 and Compound C for Groups 3 (control) and 7-14.

Figures 4a (120 mg/kg/ CTX) and 4b (80 mg/kg CTX) presents the results in terms of the percentages of surviving mice in Groups 3 and 7-14 as a function of time (Kaplan-Meier curves).

(7) The results presented in Figures 1-4 illustrate that a combination of SU3 and Compound C significantly improves the survival of mice as compared to when the mice are treated with only SU3 or Compound C. In particular, the survival rates and times resulting from the combination therapy are greater than what would be expected from the treatment of mice with SU3 or Compound C alone and also are greater than the "additive" effect of SU3 and Compound C.

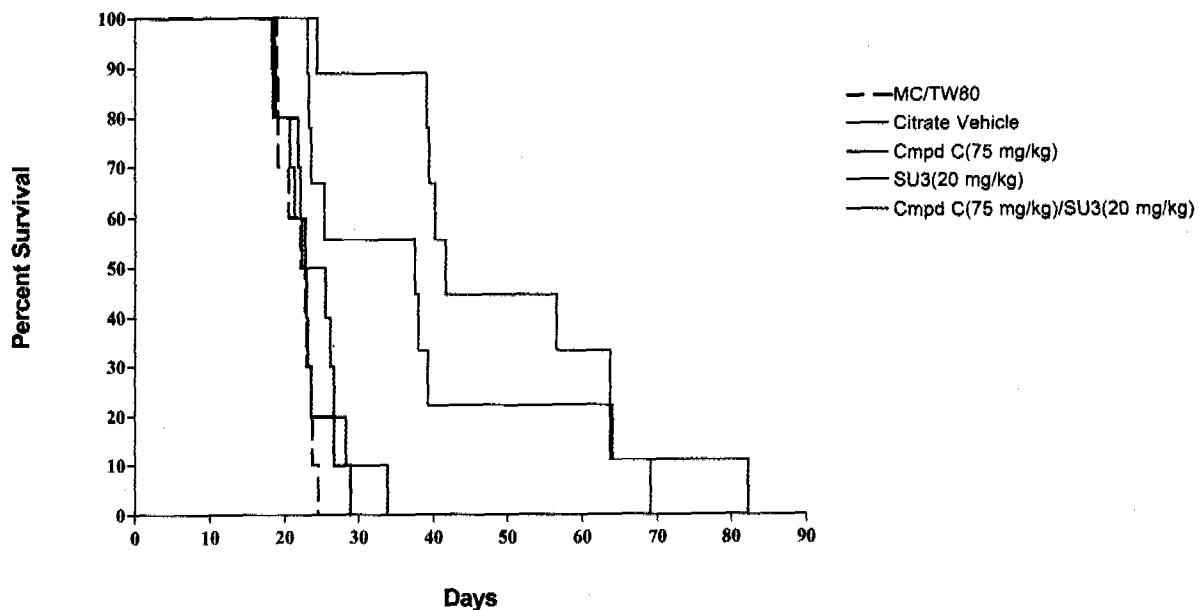
472
473
9

FIGURE 1
Survival Times for Mice in Groups 1, 2, 4, 5, and 6



- Treatment Related Death
- Non-Treatment Related Death

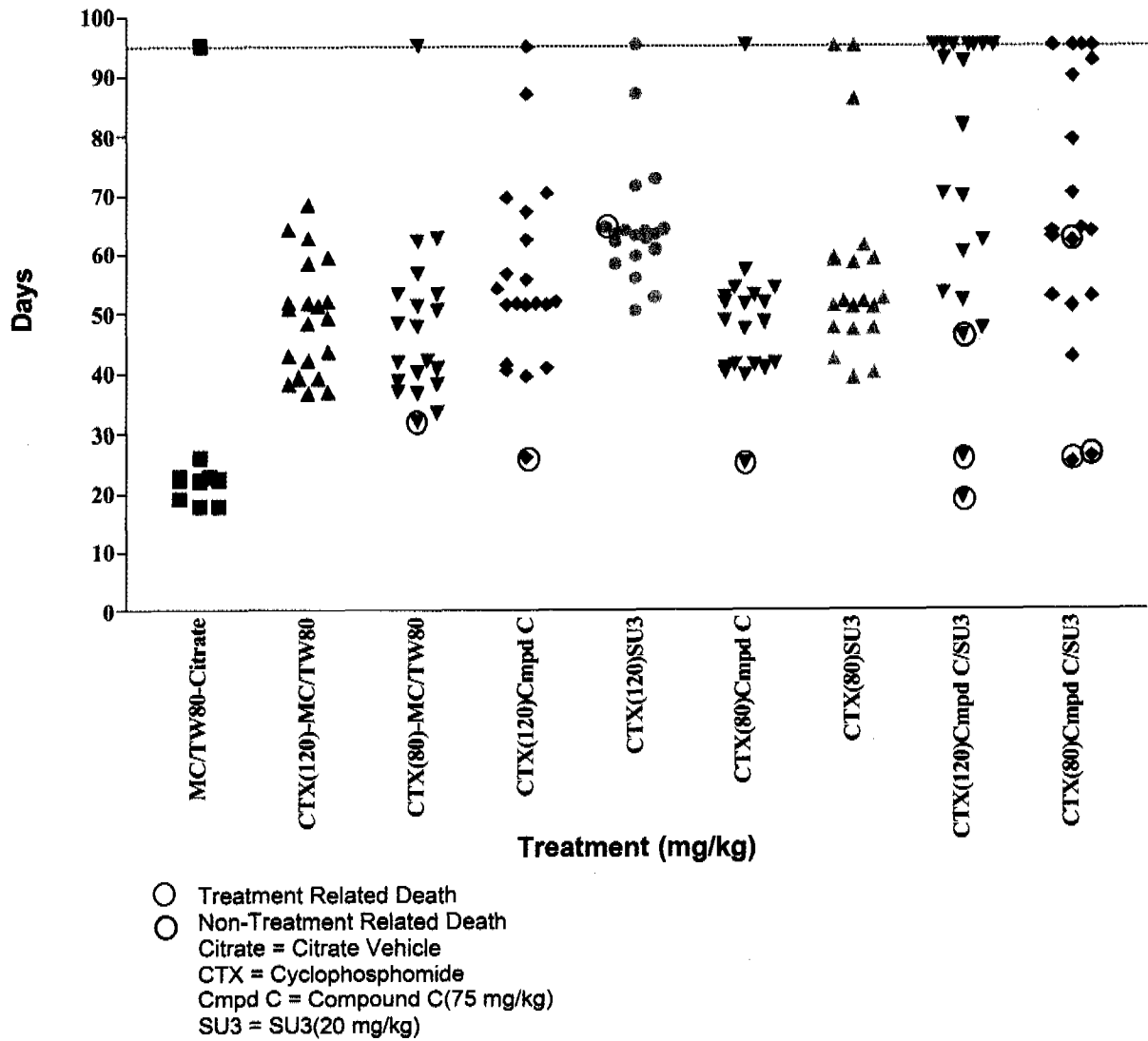
FIGURE 2
Kaplan-Meier Survival Plot for Mice in Groups 1, 2, 4, 5, and 6



473
474
10

FIGURE 3

Survival Times for Mice in Groups 3 and 7-14



474
475
H

FIGURE 4a

Kaplan-Meier Survival Plot for Mice in Groups 3 and 7-14

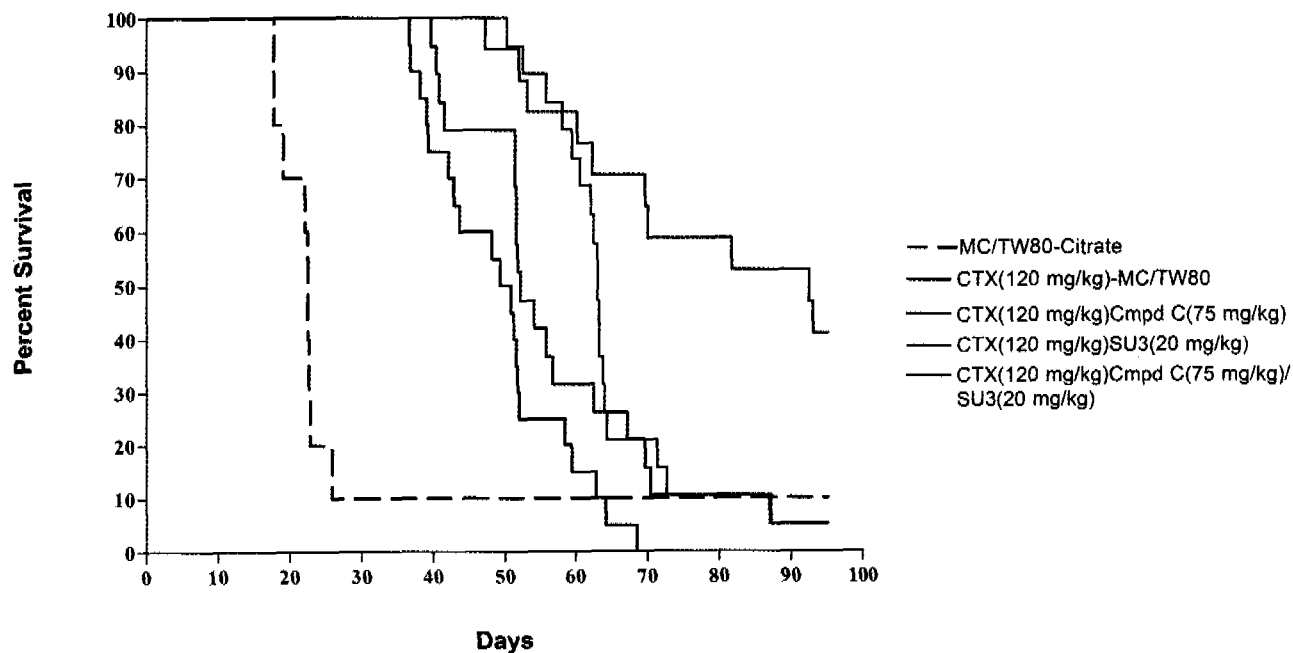
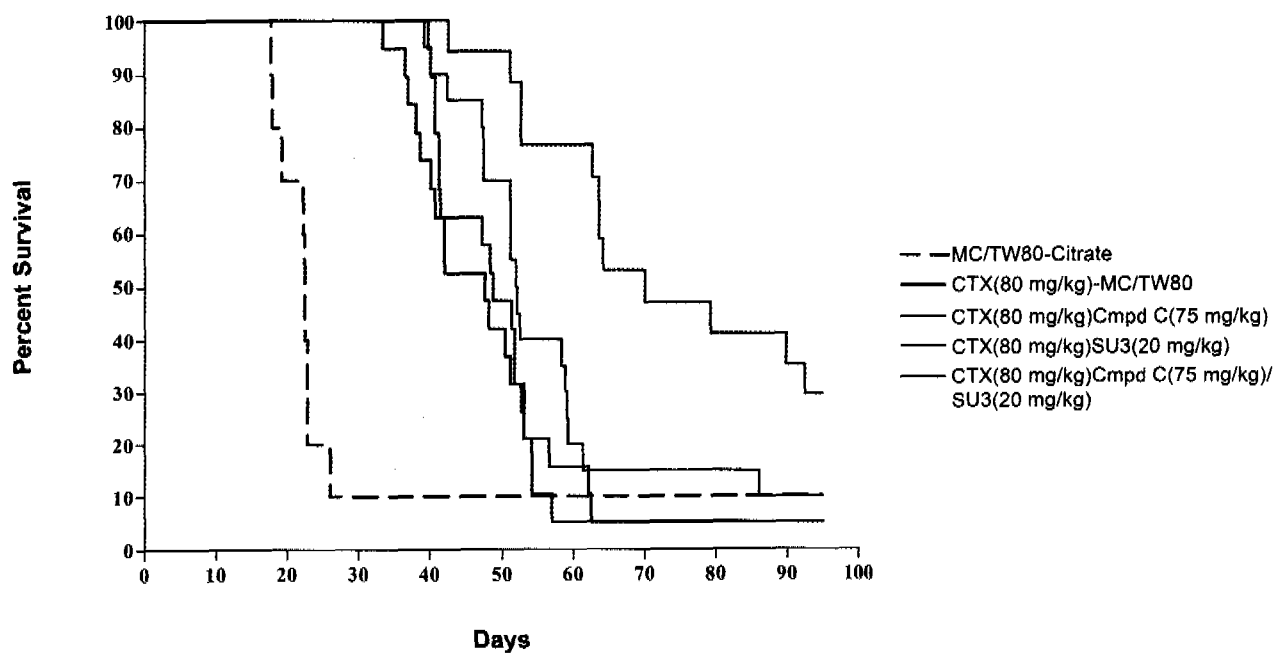


FIGURE 4b

Kaplan-Meier Survival Plot for Mice in Groups 3 and 7-14





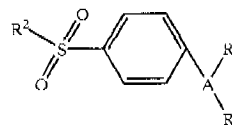
US005972986A

476
475**United States Patent** [19][11] **Patent Number:** **5,972,986****Seibert et al.**[45] **Date of Patent:** **Oct. 26, 1999**[54] **METHOD OF USING CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF NEOPLASIA**[75] **Inventors:** **Karen Seibert**, St. Louis; **Jaime Masferrer**, Ballwin, both of Mo.; **Gary B Gordon**, Highland Park, Ill.[73] **Assignee:** **G.D. Searle & Co.**, Skokie, Ill.[21] **Appl. No.:** **08/949,922**[22] **Filed:** **Oct. 14, 1997**[51] **Int. Cl.⁶** **A01N 43/56; A61K 31/415**[52] **U.S. Cl.** **514/406; 514/210; 514/247; 514/252; 514/341; 514/365; 514/372; 514/374; 514/378; 514/399; 514/400; 514/403; 514/407; 514/602; 514/603; 514/604; 514/605; 514/709**[58] **Field of Search** **514/210, 247, 514/252, 341, 365, 372, 374, 378, 399, 400, 403, 406, 407**[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,466,823 11/1995 Talley et al. 548/377.1

FOREIGN PATENT DOCUMENTS95/15316 6/1995 WIPO .
95/15318 6/1995 WIPO .
96/38418 12/1996 WIPO .**OTHER PUBLICATIONS**B.S. Teicher et al., "Cyclooxygenase and Lipoxigenase Inhibitors as Modulators of Cancer Therapies", *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 33, pp.515-522, Dec. 1994.Huang et al., "Cyclooxygenase and 5-Lipoxygenase Inhibitors for the Prevention and Treatment of Cancer", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 4, No. 3, pp. 243-249, Aug. 1995.*Primary Examiner*—Frederick Krass*Attorney, Agent, or Firm*—Joseph W Bullock[57] **ABSTRACT**

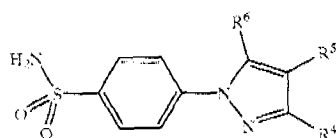
This invention relates to the use of cyclooxygenase-2 inhibitors or derivatives thereof in preventing and treating neoplasia. In particular, the invention describes the method of preventing and treating epithelial cell neoplasia in a subject, said method comprising treating the subject with a therapeutically-effective amount of a compound of Formula I.

wherein A, R² and R³ are as described in the specification.**15 Claims, No Drawings**

17

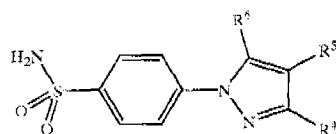
from the group consisting of halo, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulfonyl, cyano, nitro, C₁₋₆-haloalkyl, C₁₋₆-alkyl, hydroxyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, carboxyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkylamino, di-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-haloalkoxy, sulfamyl, five or six membered heterocyclic and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt or derivative thereof.

2. A method of inhibiting or delaying the onset of a neoplasia selected from the group consisting of adenomatous polyps, gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, cervical cancer, prostate cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer, in a subject in need of such inhibition or delay, the method comprising treating said subject with a therapeutically-effective amount of a compound of Formula II



wherein R⁴ is C₁₋₆-haloalkyl; wherein R⁵ is hydrido; and wherein R⁶ is phenyl optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from the group consisting of halo, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulfonyl, cyano, nitro, C₁₋₆-haloalkyl, C₁₋₆-alkyl, hydroxyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, carboxyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkylamino, di-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-haloalkoxy, sulfamyl, five or six membered heterocyclic and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt or derivative thereof.

3. A method of treating a subject suffering from a neoplastic disease state with a conjunctive therapy, said method comprising treating the subject with a therapeutically-effective amount of a compound of Formula II



wherein R⁴ is C₁₋₆-haloalkyl; wherein R⁵ is hydrido; and wherein R⁶ is phenyl optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from the group consisting of halo, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulfonyl, cyano, nitro, C₁₋₆-haloalkyl, C₁₋₆-alkyl, hydroxyl, C₂₋₆-alkenyl, C₁₋₆-hydroxyalkyl, carboxyl, C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-alkylamino, di-C₁₋₆-alkyl amino, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-haloalkoxy, sulfamyl, five or six membered heterocyclic and amino; or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;

and one or more compounds selected from the group consisting of antibiotic agents, alkylating agents, antimetabolite agents, hormonal agents, immunological agents, interferon agents, miscellaneous agents, metalloproteinase proteases (MMP) inhibitors, SOD and α,β₂ inhibitors.

4. The method of claim 1 wherein the compound is selected from compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, selected from the group consisting of

18

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide; and
4-[5-(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide.

5. The method of claim 4 wherein the compound is 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

6. The method of claim 4 wherein the compound is 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

7. The method of claim 4 where the compound is 4-[5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide, or a pharmaceutically-acceptable salt thereof.

8. The method of claim 1 wherein the neoplasia is selected from the group consisting of colorectal cancer, gastrointestinal cancer, liver cancer, bladder cancer, cervical cancer, prostate cancer, lung cancer, breast cancer and skin cancer.

9. The method of claim 2 wherein the compound is selected from compounds, and their pharmaceutically acceptable salts, selected from the group consisting of

4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-phenyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methylphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-phenyl-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;
4-[3-(difluoromethyl)-5-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide;

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 May 2001 (31.05.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/37820 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/00**

Sugen, Inc., 230 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080-4811 (US).

(21) International Application Number: PCT/US00/32277

(22) International Filing Date:
22 November 2000 (22.11.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/167,544 24 November 1999 (24.11.1999) US

(63) Related by continuation (CON) or continuation-in-part (CIP) to earlier application:
US 60/167,544 (CON)
Filed on 24 November 1999 (24.11.1999)

(71) Applicant (for all designated States except US): **SUGEN, INC.** [US/US]; 230 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080-4811 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **SHENOY, Nar-mada** [US/US]; 1786 Karamenos Court, Sunnyvale, CA 94087 (US). **SORASUCHART, Waranush** [US/US];

(74) Agent: **BURROUS, Beth, A.**; Foley & Lardner, 3000 K. Street, N.W., Suite 500, Washington, DC 20007 (US).

(81) Designated States (national): AB, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/37820 A2

(54) Title: FORMULATIONS FOR PHARMACEUTICAL AGENTS IONIZABLE AS FREE ACIDS OR FREE BASES

(57) Abstract: The present invention features formulations of indolinones which compounds are ionizable as free acids or free bases. The formulation is suitable for parenteral or oral administration, wherein the formulation comprises an ionizable substituted indolinone, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor. The term "ionizable substituted indolinone" includes pyrrole substituted 2-indolinones which, in addition to being otherwise optionally substituted on both the pyrrole and 2-indolinone portions of the compound, are necessarily substituted on the pyrrole moiety with one or more hydrocarbon chains which themselves are substituted with at least one polar group. The formulations and the compounds themselves are useful for the treatment of protein kinase related disorders as discussed herein.

479
470

77		5-[6-(4-Ethyl-phenyl)-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)amide
78		5-[6-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)amide
79		5-[6-(3-Isopropyl-phenyl)-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl]-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)amide
80		5-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide
81		3-[4-(2-diethylaminoethylcarbamoyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrrol-2-ylmethylene]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxylic acid
82		5-(5-Dimethylsulfamoyl-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)amide
83		5-(5-(3-Chloro-phenyl)sulfamoyl)-2-oxo-1,2-dihydroindol-3-ylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)amide

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 19/11/2007

Abogado
CARLOS OLARTE

ASUNTO Radicación 04-12058
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio
 Folios 009 15830

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional		<u>PCT/US02/25797</u>	
Fecha de Presentación Internacional.		<u>15/08/2002</u>	

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: 125 a 378 como se radicó inicialmente.
- 1.2. Reivindicaciones: Folio 479 modificado según respuesta del solicitante.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 US 60/312,413 del 15/08/2001.
- 1.4. Respuesta del solicitante: Folios 464 a 475

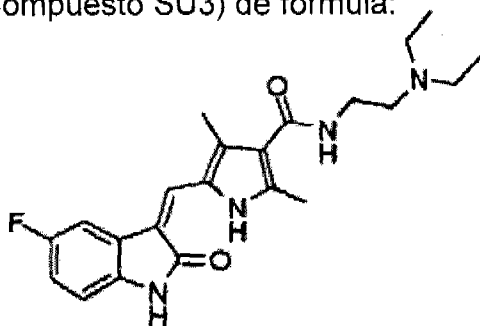
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: TERAPIA DE COMBINACION PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER

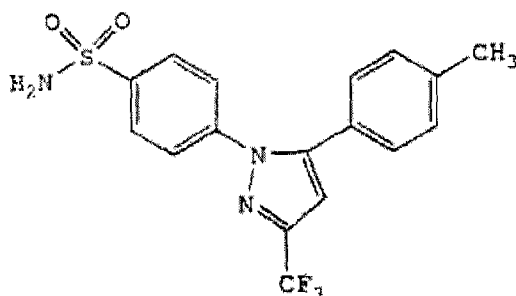
Objeto de la invención:

La invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de proteína quinasa y un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2 que sea útil para el tratamiento del cáncer.

Reivindicación 1: Una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de proteína quinasa (Compuesto SU3) de fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2 (Compuesto C) de fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Reivindicación 2: La composición farmacéutica de la reivindicación 1 donde la sal farmacéuticamente aceptable del inhibidor de proteína quinasa es la sal L-malato.

El problema técnico planteado es la necesidad de proveer una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer. Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de proteína quinasa y un inhibidor selectivo de ciclooxigenasa 2.

Se catalogó el objeto de la invención según la IPC en las categorías C07D 401/14, A61K 31/415 y A61P 35/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título (artículo 28 D 486)

Se debe modificar el título de la solicitud de forma tal que no se refiera a una terapia de combinación sino a composiciones farmacéuticas para el tratamiento del cáncer.

4. 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 15/08/2001, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

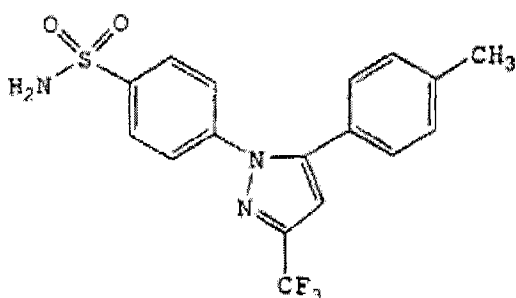
N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 5972986	Method of using cyclooxygenase-2 inhibitors in the treatment and prevention of neoplasia.	26/10/1999
D2	WO 01/37820	Formulations for pharmaceutical agents ionizable as free acids or free bases.	31/05/2001

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D 486)

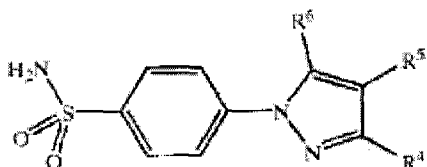
Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

5.1. Nivel Inventivo: (artículo 18 D 486)

La reivindicación 1 de la solicitud de patente en estudio reivindica una composición farmacéutica que contiene un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 de fórmula:



El documento D1 (folios 476 y 477) describe compuestos inhibidores de ciclooxigenasa 2 y composiciones farmacéuticas de los mismos de fórmula general:



Realizando los respectivos reemplazos de los sustituyentes de la fórmula general de D1 se obtiene el compuesto 4-[5-(4-Metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]-fenilsulfonamida, el cual corresponde al inhibidor de ciclooxigenasa 2 de la composición farmacéutica de la reivindicación 1 de la presente solicitud.

El documento D2 (folios 478 y 479) describe compuestos inhibidores de proteína quinasa y composiciones farmacéuticas de los mismos. Entre los compuestos allí descritos, se encuentra el (2-dietilaminoetil) amida del ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico el cual corresponde al inhibidor de proteína quinasa de la composición farmacéutica reivindicada en la solicitud en estudio.

Las anterioridades citadas, indican que los compuestos de la composición reivindicada así como sus propiedades farmacológicas, son conocidos en el estado de la técnica. De igual forma, de acuerdo al capítulo descriptivo, también es conocido que para el tratamiento del cáncer las combinaciones de inhibidores de ciclooxigenasa 2 con otros fármacos presentan efectos farmacológicos diferentes y mejorados con respecto al presentado individualmente por cada compuesto.

De acuerdo a la respuesta del solicitante, *la combinación de un inhibidor de proteína quinas (I) y un inhibidor de ciclooxigenasa (II) es más eficaz en el tratamiento del cáncer, que la administración de los compuestos I y II de manera independiente*. Al respecto cabe resaltar, que de acuerdo a la figura 1, no se evidencia un efecto sinérgico de la actividad de la combinación de los compuestos por los argumentos que expondré a continuación:

La eficacia del tratamiento fue evaluada en función del tiempo de supervivencia y porcentaje de supervivencia de ratones con cáncer. De acuerdo a lo indicado en la figura 1, el tiempo promedio de supervivencia del 80% de los ratones tratados con el compuesto SU3 fue de 30 días, el tiempo promedio de supervivencia del 100% de los ratones tratados con el compuesto C fue de 20 días, y el tiempo promedio de supervivencia del 80% de los ratones tratados con la combinación Compuesto C/SU3 fue de 50 días lo cual era de esperarse de manera obvia si se tiene en cuenta un efecto aditivo de la administración de los dos compuestos.

De otra parte, la dispersión de los datos de tiempo de supervivencia es la siguiente: Compuesto C/SU3 > SU3 > Compuesto C, lo cual indica que los tratamientos con los compuestos individuales dan resultados mas reproducibles que el tratamiento combinado, lo cual puede dar indicios de que los resultados en cuanto a eficacia de otros ensayos con la combinación de los dos compuestos podría ser aún menores que los obtenidos en el ensayo referenciado.

En cuanto a la figura 2, la cual grafica el porcentaje de supervivencia de los ratones con respecto a los días del ensayo, observamos un comportamiento muy similar de los ratones tratados con SU3 con respecto a los tratados con la combinación Compuesto C/SU3, así, por ejemplo, se tiene un 50% de supervivencia a los 38 días con el SU3 y a los 42 días con la combinación Compuesto C/SU3 y se tiene un 20% de supervivencia a los 63 días en ambos casos.

Teniendo en cuenta el problema técnico planteado en esta solicitud el cual es proveer una composición farmacéutica para el tratamiento del cáncer, vemos que la información de las anterioridades citadas le sugiere al experto en la materia, utilizando sus conocimientos generales, solucionar este problema técnico realizando composiciones farmacéuticas de combinaciones de compuestos conocidos con propiedades farmacológicas conocidas para tratar enfermedades relacionadas con su actividad, entre ellas el cáncer, por lo tanto se le puede considerar como una composición farmacéutica alternativa a las ya conocidas.

De acuerdo a los argumentos dados y al no evidenciar experimentalmente la combinación reivindicada un efecto técnico inesperado ni presentar un significativo aumento en la eficacia con respecto a la eficacia de cada uno de los compuestos, se considera que la composición farmacéutica reivindicada se deriva de manera obvia del estado de la técnica y por lo tanto no tiene nivel inventivo.

6. Conclusión

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	US 5972986	1 y 2	Nivel Inventivo
D2	WO 01/37820	1 y 2	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 _____

CONCEPTO TECNICO No. 2297	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202077
----------------------------------	--

v. o. e. b.