

142

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

As. 2652/PCT.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref.: Expediente No. **04034537**
Solicitud de Patente a nombre de
NOVARTIS AG

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04034537 00010000

Folios: 2

Fecha (ARD): 2006-02-07 16:03:25

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Yo, **JIMENA ESCOBAR URIBE**, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en Bogotá, en la Carrera 11 A No. 94-76 Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, pido a usted que se proceda a examinar si la invención, cuya patente se tramita en el expediente de la referencia, es patentable.

Adjunto al presente memorial el recibo No. 06-2,123 de 11 de enero de 2006, por la suma de \$194.000.00, con lo cual queda cubierta la tasa oficial correspondiente a dicho estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén
T.P. 68.228
Cod. 5376
JEU/ml.

2652 143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 2.123
FECHA : ENERO 11 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 0403492 0001000 Folios: 2
Fecha (AMD): 2006-02-07 16:03:25
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 338 PETICION
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

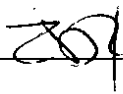
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49043492	11/01/2006	13,488,100.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILID	194,000.00
		TOTAL :	\$ 194.000.00

SON: CIENTO NOVENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.04-34537

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **557**

DE FECHA **31 DE OCTUBRE DEL 2005**, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL **27 DE ENERO DEL 2006**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ NO ☒

Bogotá D.C., Noviembre de 2006



145

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 45/06, 41/00, A61P 35/00		A2	(11) International Publication Number: WO 00/38730
			(43) International Publication Date: 6 July 2000 (06.07.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/30693		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 22 December 1999 (22.12.99)			
(30) Priority Data: 60/113,786 23 December 1998 (23.12.98) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): G.D. SEARLE & CO. [US/US]; Corporate Patent Dept., P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): McKEARN, John, P. [US/US]; 18612 Babler Meadows Drive, Glencoe, MO 63038 (US). GORDON, Gary [US/US]; 3282 University Avenue, Highland, IL 60035 (US). CUNNINGHAM, James, J. [CA/US]; 3733 North Bell Avenue, Chicago, IL 60618 (US). GATELY, Stephen, T. [CA/US]; 357 E. Shady Pines Court, Palatine, IL 60067-8800 (US). KOKI, Alane, T. [US/US]; 6689 Highway 185, Beaufort, MO 63013 (US). MASFERRER, Jaime, L. [CL/US]; 1213 Blairshire, Ballwin, MO 63011 (US).		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(74) Agents: KEANE, J., Timothy et al.; G.D. Searle & Co., Corporate Patent Dept., P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US).			
(54) Title: METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR AND ONE OR MORE ANTINEOPLASTIC AGENTS AS A COMBINATION THERAPY IN THE TREATMENT OF NEOPLASIA			
(57) Abstract The present invention provides methods to treat or prevent neoplasia disorders in a mammal using a combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and an antineoplastic agent.			

animals, including mammals, rodents, and the like. More preferred animals include horses, dogs, and cats.

The methods and combinations of the present invention may be used for the treatment or prevention of

5 neoplasia disorders including acral lentiginous melanoma, actinic keratoses, adenocarcinoma, adenoid cystic carcinoma, adenomas, adenosarcoma, adenosquamous carcinoma, astrocytic tumors, bartholin gland carcinoma, basal cell carcinoma, bronchial gland carcinomas,

10 capillary, carcinoids, carcinoma, carcinosarcoma, cavernous, cholangiocarcinoma, chondrosarcoma, choroid plexus papilloma/carcinoma, clear cell carcinoma, cystadenoma, endodermal sinus tumor, endometrial hyperplasia, endometrial stromal sarcoma, endometrioid

15 adenocarcinoma, ependymal, epitheloid, Ewing's sarcoma, fibrolamellar, focal nodular hyperplasia, gastrinoma, germ cell tumors, glioblastoma, glucagonoma, hemangiblastomas, hemangioendothelioma, hemangiomas, hepatic adenoma, hepatic adenomatosis, hepatocellular

20 carcinoma, insulinoma, intraepithelial neoplasia, interepithelial squamous cell neoplasia, invasive squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, leiomyosarcoma, lentigo maligna melanomas, malignant melanoma, malignant mesothelial tumors, medulloblastoma,

25 medulloepithelioma, melanoma, meningeal, mesothelial, metastatic carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, neuroblastoma, neuroepithelial adenocarcinoma nodular melanoma, oat cell carcinoma, oligodendroglial, osteosarcoma, pancreatic polypeptide, papillary serous

30 adenocarcinoma, pineal cell, pituitary tumors, plasmacytoma, pseudosarcoma, pulmonary blastoma, renal cell carcinoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma,

sarcoma, serous carcinoma, small cell carcinoma, soft tissue carcinomas, somatostatin-secreting tumor, squamous carcinoma, squamous cell carcinoma, submesothelial, superficial spreading melanoma, undifferentiated carcinoma, uveal melanoma, verrucous carcinoma, vipoma, well differentiated carcinoma, and Wilm's tumor.

The methods and combinations of the present invention provide one or more benefits. Combinations of COX-2 inhibitors with the compounds, compositions, agents and therapies of the present invention are useful in treating and preventing neoplasia disorders. Preferably, the COX-2 inhibitors and the compounds, compositions, agents and therapies of the present invention are administered in combination at a low dose, that is, at a dose lower than has been conventionally used in clinical situations.

A benefit of lowering the dose of the compounds, compositions, agents and therapies of the present invention administered to a mammal includes a decrease in the incidence of adverse effects associated with higher dosages. For example, by the lowering the dosage of a chemotherapeutic agent such as methotrexate, a reduction in the frequency and the severity of nausea and vomiting will result when compared to that observed at higher dosages. Similar benefits are contemplated for the compounds, compositions, agents and therapies in combination with the COX-2 inhibitors of the present invention.

By lowering the incidence of adverse effects, an improvement in the quality of life of a patient undergoing treatment for cancer is contemplated.

administration are well and widely known in the pharmaceutical art.

Liquid dosage forms for oral administration can include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions can also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring, and perfuming agents.

The amount of active ingredient that can be combined with the carrier materials to produce a single dosage form varies depending upon the mammalian host treated and the particular mode of administration.

The present invention further includes kits comprising a COX-2inhibitor and an antineoplastic agent.

The term "treatment" refers to any process, action, application, therapy, or the like, wherein a mammal, including a human being, is subject to medical aid with the object of improving the mammal's condition, directly or indirectly.

The term "inhibition," in the context of neoplasia, tumor growth or tumor cell growth, may be assessed by delayed appearance of primary or secondary tumors, slowed development of primary or secondary tumors, decreased occurrence of primary or secondary tumors, slowed or decreased severity of secondary effects of disease, arrested tumor growth and regression of tumors, among others. In the extreme, complete inhibition, is referred to herein as prevention or chemoprevention.

The term "prevention" includes either preventing the onset of clinically evident neoplasia altogether or preventing the onset of a preclinically evident stage of

or in multiple, single capsules for each of the therapeutic agents. Sequential or substantially simultaneous administration of each therapeutic agent can be effected by any appropriate route including, but not limited to, oral routes, intravenous routes, intramuscular routes, and direct absorption through mucous membrane tissues. The therapeutic agents can be administered by the same route or by different routes. For example, a first therapeutic agent of the combination selected may be administered by intravenous injection while the other therapeutic agents of the combination may be administered orally. Alternatively, for example, all therapeutic agents may be administered orally or all therapeutic agents may be administered by intravenous injection. The sequence in which the therapeutic agents are administered is not narrowly critical. "Combination therapy" also can embrace the administration of the therapeutic agents as described above in further combination with other biologically active ingredients (such as, but not limited to, a second and different antineoplastic agent) and non-drug therapies (such as, but not limited to, surgery or radiation treatment). Where the combination therapy further comprises radiation treatment, the radiation treatment may be conducted at any suitable time so long as a beneficial effect from the co-action of the combination of the therapeutic agents and radiation treatment is achieved. For example, in appropriate cases, the beneficial effect is still achieved when the radiation treatment is temporally removed from the administration of the therapeutic agents, perhaps by days or even weeks.

production of angiogenic factors such as vascular endothelial growth factor.

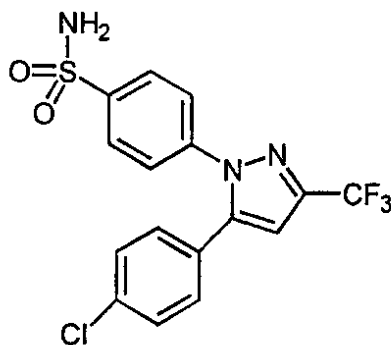
Consequently, the administration of a COX-2 inhibitor in combination with an anti HER-2/neu antibodies such as trastuzumab (Herceptin®) and other therapies directed at inhibiting HER-2/neu is contemplated to treat cancers in which HER-2/neu is overexpressed.

Also, it is contemplated that COX-2 levels are elevated in tumors with amplification and/or overexpression of other oncogenes including but not limited to *c-myc*, *N-myc*, *L-myc*, *K-ras*, *H-ras*, *N-ras*. Products of COX-2 activity stimulate cell proliferation, inhibit immune surveillance, increase invasiveness of malignant cells, and promote angiogenesis. Consequently, the administration of a COX-2 inhibitor in combination with an agent or agents that inhibits or suppresses oncogenes is contemplated to prevent or treat cancers in which oncogenes are overexpressed.

Accordingly, there is a need for a method of treating or preventing cancer in a patient that overexpresses COX-2 and/or an oncogene. Methods for the production of anti- ErbB2 antibodies are described in WO 99/31140.

Specific COX-2 inhibitors are useful for the treatment of cancer (WO98/16227) and in several animal models reduce angiogenesis driven by various growth factors (WO98/22101). Anti-angiogenesis was achieved with a COX-2 inhibitor in rats implanted with bFGF, vascular endothelium growth factor (VEGF) or carrageenan, proteins with well-known angiogenic properties. (Masferrer, et al., 89th Annual Meeting of

C8)



5 4-[5-(4-chlorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-
pyrazole-1-yl]benzenesulfonamide;

Still more preferably, the COX-2 inhibitors that
may be used in the present invention include, but are
10 not limited to celecoxib, valdecoxib, parecoxib,
rofecoxib, and Japan Tobacco JTE-522.

Also included in the combination of the invention
are the isomeric forms and tautomers of the described
compounds and the pharmaceutically-acceptable salts
15 thereof. Illustrative pharmaceutically acceptable salts
are prepared from formic, acetic, propionic, succinic,
glycolic, gluconic, lactic, malic, tartaric, citric,
ascorbic, glucuronic, maleic, fumaric, pyruvic,
aspartic, glutamic, benzoic, anthranilic, mesylic,
20 stearic, salicylic, p-hydroxybenzoic, phenylacetic,
mandelic, embonic (pamoic), methanesulfonic,
ethanesulfonic, benzenesulfonic, pantothenic,
toluenesulfonic, 2-hydroxyethanesulfonic, sulfanilic,
cyclohexylaminosulfonic, algenic, b-hydroxybutyric,
25 galactaric and galacturonic acids.

Suitable pharmaceutically-acceptable base addition
salts of compounds of the present invention include

cells with F-araA is associated with the accumulation of cells at the G1/S phase boundary and in S phase; thus, it is a cell cycle S phase-specific drug. Incorporation of the active metabolite, F-araATP, retards DNA chain elongation. F-araA is also a potent inhibitor of ribonucleotide reductase, the key enzyme responsible for the formation of dATP. 2-Chlorodeoxyadenosine is useful in the treatment of low grade B-cell neoplasms such as chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkins' lymphoma, and hairy-cell leukemia. The spectrum of activity is similar to that of Fludara. The compound inhibits DNA synthesis in growing cells and inhibits DNA repair in resting cells.

A fifth family of antineoplastic agents which may be used in combination with the present invention consists of hormonal agents. Suitable hormonal-type antineoplastic agents that may be used in the present invention include, but are not limited to Abarelix; Abbott A-84861; Abiraterone acetate; Aminoglutethimide; anastrozole; Asta Medica AN-207; Antide; Chugai AG-041R; Avorelin; aseranox; Sensus B2036-PEG; Bicalutamide; buserelin; BTG CB-7598; BTG CB-7630; Casodex; cetrolin; clastroban; clodronate disodium; Cosudex; Rotta Research CR-1505; cytradren; crinone; deslorelin; droloxifene; dutasteride; Elimina; Laval University EM-800; Laval University EM-652; epitiostanol; epristeride; Mediolanum EP-23904; EntreMed 2-ME; exemestane; fadrozole; finasteride; flutamide; formestane; Pharmacia & Upjohn FCE-24304; ganirelix; goserelin; Shire gonadorelin agonist; Glaxo Wellcome GW-5638; Hoechst Marion Roussel Hoe-766; NCI hCG; idoxifene; isocordoin; Zeneca ICI-182780; Zeneca ICI-118630; Tulane University J015X;

Table No. 10. Median dosages for selected cancer agents.

5	NAME OF CHEMOTHERAPEUTIC	
	<u>AGENT</u>	<u>MEDIAN DOSAGE</u>
10	Asparaginase	10,000 units
	Bleomycin Sulfate	15 units
	Carboplatin	50-450 mg.
	Carmustine	100 mg.
	Cisplatin	10-50 mg.
15	Cladribine	10 mg.
	Cyclophosphamide (lyophilized)	100 mg.-2 gm.
	Cyclophosphamide (non- lyophilized)	100 mg.-2 gm.
	Cytarabine (lyophilized powder)	100 mg.-2 gm.
	Dacarbazine	100 mg.-200 mg.
20	Dactinomycin	0.5 mg.
	Daunorubicin	20 mg.
	Diethylstilbestrol	250 mg.
	Doxorubicin	10-150 mg.
	Etidronate	300 mg.
25	Etoposide	100 mg.
	Floxuridine	500 mg.
	Fludarabine Phosphate	50 mg.
	Fluorouracil	500 mg.-5 gm.
	Goserelin	3.6 mg.
30	Granisetron Hydrochloride	1 mg.
	Idarubicin	5-10 mg.
	Ifosfamide	1-3 gm.

	Leucovorin Calcium	50-350 mg.
	Leuprolide	3.75-7.5 rng.
	Mechlorethamine	10 mg.
	Medroxyprogesterone	1 gm.
5	Melphalan	50 gm.
	Methotrexate	20 mg.-1 gm.
	Mitomycin	5-40 mg.
	Mitoxantrone	20-30 mg.
	Ondansetron Hydrochloride	40 mg.
10	Paclitaxel	30 mg.
	Pamidronate Disodium	30-90 mg.
	Pegaspargase	750 units
	Plicamycin	2,500 mcgm.
	Streptozocin	1 gm.
15	Thiotepa	15 mg.
	Teniposide	50 mg.
	Vinblastine	10 mg.
	Vincristine	1-5 mg.
	Aldesleukin	22 million units
20	Epoetin Alfa	2,000-10,000 units
	Filgrastim	300-480 mcgm.
	Immune Globulin	500 mg.-10 gm.
	Interferon Alpha-2a	3-36 million units
	Interferon Alpha-2b	3-50 million units
25	Levamisole	50 mg.
	Octreotide	1,000-5,000 mcgm.
	<u>Sargramostim</u>	<u>250-500 mcgm.</u>

present invention can be prepared in the manner set forth in EP 00/095,875. The vinorelbine used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in EP 00/010,458. The
5 sulindac sulfone used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in U.S. Patent No. 5,858,694. The selenium (selenomethionine) used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner
10 set forth in EP 08/04,927. The ursodeoxycholic acid used in the therapeutic combinations of the present invention can be prepared in the manner set forth in WO 97/34,608. Ursodeoxycholic acid can also be prepared according to the manner set forth in EP 05/99,282.
15 Finally, ursodeoxycholic acid can be prepared according to the manner set forth in U.S. Patent No. 5,843,929.

Still more preferred antineoplastic agents include: anastrozole, calcium carbonate, capecitabine, carboplatin, cisplatin, Cell Pathways CP-461,
20 cyclophosphamide, docetaxel, doxorubicin, etoposide, Exisulind®, fluorouracil (5-FU), fluoxymestrine, gemcitabine, goserelin, irinotecan, ketoconazole, letrozol, leucovorin, levamisole, megestrol, mitoxantrone, paclitaxel, raloxifene, retinoic acid,
25 tamoxifen, thiotepa, topotecan, toremifene, vinorelbine, vinblastine, vincristine, selenium (selenomethionine), ursodeoxycholic acid, sulindac sulfone and eflornithine (DFMO).

The phrase "taxane" includes a family of diterpene
30 alkaloids all of which contain a particular eight (8) member "taxane" ring structure. Taxanes such as paclitaxel prevent the normal post division breakdown of

156

microtubules which form to pull and separate the newly duplicated chromosome pairs to opposite poles of the cell prior to cell division. In cancer cells which are rapidly dividing, taxane therapy causes the microtubules to accumulate which ultimately prevents further division of the cancer cell. Taxane therapy also affects other cell processes dependant on microtubules such as cell motility, cell shape and intracellular transport. The major adverse side-effects associated with taxane therapy can be classified into cardiac effects, neurotoxicity, haematological toxicity, and hypersensitivity reactions. (See Exp. Opin. Thera. Patents (1998) 8(5), hereby incorporated by reference). Specific adverse side-effects include neutropenia, alopecia, bradycardia, cardiac conduction defects, acute hypersensitivity reactions, neuropathy, mucositis, dermatitis, extravascular fluid accumulation, arthralgias, and myalgias. Various treatment regimens have been developed in an effort to minimize the side effects of taxane therapy, but adverse side-effects remain the limiting factor in taxane therapy.

It has been recently discovered in vitro that COX-2 expression is elevated in cells treated with taxanes. Elevated levels of COX-2 expression are associated with inflammation and generation of other COX-2 derived prostaglandin side effects. Consequently, when taxane therapy is provided to a patient, the administration of a COX-2 inhibitor is contemplated to reduce the inflammatory and other COX-2 derived prostaglandin side effects associated with taxane therapy.

Taxane derivatives have been found to be useful in treating refractory ovarian carcinoma, urothelial

157
cancer, breast carcinoma, melanoma, non-small-cell lung carcinoma, gastric, and colon carcinomas, squamous carcinoma of the head and neck, lymphoblastic, myeloblastic leukemia, and carcinoma of the esophagus.

5 Paclitaxel is typically administered in a 15-420 mg/m² dose over a 6 to 24 hour infusion. For renal cell carcinoma, squamous carcinoma of head and neck, carcinoma of esophagus, small and non-small cell lung cancer, and breast cancer, paclitaxel is typically
10 administered as a 250 mg/m² 24 hour infusion every 3 weeks. For refractory ovarian cancer paclitaxel is typically dose escalated starting at 110 mg/m².

Docetaxel is typically administered in a 60 - 100 mg/M² i.v. over 1 hour, every three weeks. It should be
15 noted, however, that specific dose regimen depends upon dosing considerations based upon a variety of factors including the type of neoplasia; the stage of the neoplasm; the age, weight, sex, and medical condition of the patient; the route of administration; the renal and
20 hepatic function of the patient; and the particular agents and combination employed.

In one embodiment, paclitaxel is used in the present invention in combination with a cyclooxygenase-2 inhibitor and with cisplatin, cyclophosphamide, or
25 doxorubicin for the treatment of breast cancer. In another embodiment paclitaxel is used in combination with a cyclooxygenase-2 inhibitor, cisplatin or carboplatin, and ifosfamide for the treatment of ovarian cancer.

metastat, celecoxib, rofecoxib, JTE-522, EMD-121974, and D-2163 (BMS-275291).

Cryotherapy

5 Cryotherapy recently has been applied to the treatment of some cancers. Methods and compositions of the present invention also could be used in conjunction with an effective therapy of this type.

10 All of the various cell types of the body can be transformed into benign or malignant neoplasia or tumor cells and are contemplated as objects of the invention. A "benign" tumor cell denotes the non-invasive and non-metastasized state of a neoplasm. In man the most frequent neoplasia site is lung, followed by colorectal, 15 breast, prostate, bladder, pancreas, and then ovary. Other prevalent types of cancer include leukemia, central nervous system cancers, including brain cancer, melanoma, lymphoma, erythroleukemia, uterine cancer, and head and neck cancer. Examples 1 through 9 are provided 20 to illustrate contemplated therapeutic combinations, and are not intended to limit the scope of the invention.

Illustrations

25 The following non-limiting illustrative examples describe various cancer diseases and therapeutic approaches that may be used in the present invention, and are for illustrative purposes only. Preferred COX-2 inhibitors of the below non-limiting illustrations 30 include but are not limited to celecoxib, rofecoxib, and JTE-522.

A preferred therapy for the treatment of malignant glioma is a combination of therapeutically effective amounts of one or more COX-2 inhibitors in combination with the following combinations of therapies and antineoplastic agents:: 1) radiation therapy, BCNU (carmustine); 2) radiation therapy, methyl CCNU (lomustine); 3) radiation therapy, medol; 4) radiation therapy, procarbazine; 5) radiation therapy, BCNU, medrol; 6) hyperfraction radiation therapy, BCNU; 7) radiation therapy, misonidazole, BCNU; 8) radiation therapy, streptozotocin; 9) radiation therapy, BCNU, procarbazine; 10) radiation therapy, BCNU, hydroxyurea, procarbazine, VM-26; 11) radiation therapy, BNCU, 5-flourouacil; 12) radiation therapy, Methyl CCNU, dacarbazine; 13) radiation therapy, misonidazole, BCNU; 14) diaziquone; 15) radiation therapy, PCNU; 16) procarbazine (matulane), CCNU, vincristine. A preferred dose of radiation therapy is about 5,500 to about 6,000 cGY. Preferred radiosensitizers include misonidazole, intra-arterial Budr and intravenous iododeoxyuridine (IUdR). It is also contemplated that radiosurgery may be used in combinations with antiangiogenesis agents.

Example 9

Additional examples of combinations are listed in Table No 19.

Table No. 19. Combination therapy examples

COX-2 Inhibitor	Antineoplastic Agents	Indication
Celecoxib	Anastrozole	Breast
Celecoxib	Capecitabine	Breast
Celecoxib	Docetaxel	Breast
Celecoxib	Gemcitabine	Breast,

		Pancreas
Celecoxib	Letrozole	Breast
Celecoxib	Megestrol	Breast
Celecoxib	Paclitaxel	Breast
Celecoxib	Tamoxifen	Breast
Celecoxib	Toremifene	Breast
Celecoxib	Vinorelbine	Breast, Lung
Celecoxib	Topotecan	Lung
Celecoxib	Etoposide	Lung
Celecoxib	Fluorouracil	Colon
Celecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Celecoxib	Retinoids	Colon
Celecoxib	DFMO	Colon
Celecoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Celecoxib	Calcium carbonate	Colon
Celecoxib	Selenium	Colon
Celecoxib	Sulindac sulfone	Colon
Celecoxib	Carboplatin	Brain
Celecoxib	Goserelin Acetate	Prostate
Celecoxib	Cisplatin	
Celecoxib	Ketoconazole	Prostate
Rofecoxib	Anastrozole	Breast
Rofecoxib	Capecitabine	Breast
Rofecoxib	Docetaxel	Breast
Rofecoxib	Gemcitabine	Breast, Pancreas
Rofecoxib	Letrozole	Breast
Rofecoxib	Megestrol	Breast
Rofecoxib	Paclitaxel	Breast
Rofecoxib	Tamoxifen	Breast
Rofecoxib	Toremifene	Breast
Rofecoxib	Vinorelbine	Breast, Lung
Rofecoxib	Topotecan	Lung
Rofecoxib	Etoposide	Lung
Rofecoxib	Fluorouracil	Colon
Rofecoxib	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Celecoxib	Retinoids	Colon
Celecoxib	DFMO	Colon
Celecoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Celecoxib	Calcium carbonate	Colon
Celecoxib	Selenium	Colon

Celecoxib	Sulindac sulfone	Colon
Rofecoxib	Carboplatin	Brain
Rofecoxib	Goserelin Acetate	Prostate
Rofecoxib	Cisplatin	
Rofecoxib	Ketoconazole	Prostate
JTE-522	Anastrozole	Breast
JTE-522	Capecitabine	Breast
JTE-522	Docetaxel	Breast
JTE-522	Gemcitabine	Breast, Pancreas
JTE-522	Letrozole	Breast
JTE-522	Megestrol	Breast
JTE-522	Paclitaxel	Breast
JTE-522	Tamoxifen	Breast
JTE-522	Toremifene	Breast
JTE-522	Vinorelbine	Breast, Lung
JTE-522	Topotecan	Lung
JTE-522	Etoposide	Lung
JTE-522	Fluorouracil	Colon
JTE-522	Irinotecan (CPT-11)	Colon, Bladder
Celecoxib	Retinoids	Colon
Celecoxib	DFMO	Colon
Celecoxib	Ursodeoxycholic acid	Colon
Celecoxib	Calcium carbonate	Colon
Celecoxib	Selenium	Colon
Celecoxib	Sulindac sulfone	Colon
JTE-522	Carboplatin	Brain
JTE-522	Goserelin Acetate	Prostate
JTE-522	Cisplatin	
JTE-522	Ketoconazole	Prostate

Additional examples of combinations are listed in Table No 20.

5 **Table No. 20. Combination therapy examples**

COX-2 Inhibitor	Antineoplastic Agents	Indication
Celecoxib	Doxorubicin and Cyclophosphamide	Breast
Celecoxib	Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Fluorouracil	Breast

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

202075

Bogotá, D.C., (04 de Septiembre de 2007)

Abogado

JIMENA ESCOBAR URIBE.

Solicitante: NOVARTIS A.G.

ASUNTO	Radicación	04034537
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	11669
	Folios	021

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: 1 a 64 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios : 65 a 67 como se radicó inicialmente
- 1.3. Prioridad: Folios: 74 a 74 (19 de Octubre de 2001, US60/345,921).

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de malignidades, que comprende una combinación de bisfosfonatos, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de malignidades, que comprende una combinación de bisfosfonatos, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

Reivindicaciones 1,4,11	: Composición farmacéutica.
Reivindicación 2.	: Uso.
Reivindicaciones 3-10	: Método terapéutico.

El problema planteado en esta solicitud es el tratamiento de malignidades asociadas con el desarrollo de metástasis ósea o reabsorción excesiva de huesos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica de bisfosfonato y un inhibidor de COX-2 .

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/663, A61K31/635, A61K31/644 , A61K31/365, A61P5/50, A61K31/337, A61K31/196, A61P29/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Teniendo en cuenta la definición de materia que realiza el interesado en los folios (65-67) acerca de la composición farmacéutica , esta Dependencia se permite señalar que la invención, no se encuentra debidamente sustentada en el aparte descriptivo de la solicitud. Al observar los datos reportados en los folios (59-64) encontramos que solo una pequeña parte de lo reivindicado presenta datos en los cuales no se ven las ventajas de combinar un COX-2, un bisfosfonato y un taxol o un efecto sinérgico inesperado.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- La reivindicación 1 y en consecuencia sus dependientes, no son claras ni concisas ya que resulta amplias y especulativas en el sentido que existen múltiples posibilidades de composiciones farmacéuticas obtenidas de la combinación de "Inhibidores de COX-2 " con "bisfosfonatos". Por este motivo la característica esencial de la composición farmacéutica no es representativa. Se le requiere al interesado definir o especificar las composiciones que son relevantes para la invención.
- La reivindicación 1 no está claramente definida, ya que inicialmente se indica que la combinación del bisfosfonato y el inhibidor COX-2 están presentes en la misma composición. Sin embargo también se habla de un "uso secuencial o separado" de la composición dicha. Así las dos limitaciones son confusas cuando están tomadas juntas, porque no se entiende si los agentes están en la misma composición (y podría por lo tanto no ser administrado por separado) según lo sugerido posteriormente en la reivindicación . Se solicita aclaración o corrección al respecto.
- El término "**uso**" simultaneo o separado , de la reivindicación 1 debe ser eliminado.
- Para la reivindicación 11 se encuentran el término " o cualquier otro derivado adecuado del taxol " el cual debe ser eliminado o sustentado ya que los grupos estructurales o las características que lo conforman no pueden ser claramente identificados. Se solicita realizar la corrección o aclaración respectiva o en su defecto definir los compuestos de taxol que son relevantes para la invención.
- La reivindicación 4 , no es clara ya que , no se define si se desea reivindicar una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 ,el uso de acuerdo con la reivindicación 2 o a un método de acuerdo a la reivindicación

4. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d)) (según causal)

Se aclara que, de acuerdo al Art 20 literal d) el método terapéutico de las reivindicaciones 3-10 no son patentables.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)

Se aclara que, de acuerdo con el Art 14, no se puede otorgar patente al uso de la reivindicación 2 porque no es un producto ni un procedimiento tecnológico.

6. 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 19 de Octubre de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO00/38730	METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE- 2- INHIBITOR AND ONE OR MORE ANTINEOPLASTIC AGENTS AS A COMBINATION THERAPY IN THE TREATMENT OF NEOPLASIA.	6 DE Julio de 2000.

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04034537 , se refiere a:
Una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de malignidades, que comprende una combinación de bisfosfonatos, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

D1 (Folios 145-161) enseña métodos de tratamiento o prevención de desórdenes de neoplasia usando una combinación de COX-2 y un agente antineoplásico.

bisfosfonatos

- COX-2 con Clodronato disódico. (Folio 152)
- COX-2 con Etidronato (Folio 153)
- COX-2 con Pamidronato disódico (Folio 154)

Estas composiciones específicas de la anterioridad D1 (**WO0038730**) son iguales a las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud

Como se observa, el elemento característico de la composición farmacéutica reivindicada en 1,4,11 era conocida en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

8. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO0038730	1,4,11	Novedad

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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 21 de mayo de 2001

CONCEPTO TECNICO No. 1532	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
-------------------------------------	---

11/05/01

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

166
Bayer U.S.A. Inc.
Registered Property

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-034537- -00010-0001

Fecha: 2007-12-17 17:10:43 Dep. 2020 NULCRACIONE
Tra 11 PATENTELEYII Lve 379 PASLNACIONALII
Act 444 RESPULSTARLOQUE Folios: 8

2652/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **04-034537**

Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 11669 notificado por fijación en lista el 21 de septiembre de 2007, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1532, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones que consta de 5 reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se redactó la reivindicación 1 de tal manera que se caracterice por los componentes de la misma. En este sentido, la reivindicación 1 independiente queda de la siguiente manera:

“1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades, el cual comprende en combinación un bisfosfonato y un inhibidor de COX-2 y un taxol, caracterizada porque el bisfosfonato es el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxi-etan-1,1-difosfórico (ácido oledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.”

El sustento para esta modificación se encuentra en la página 5, líneas 6 a 10, página 7, líneas 20 a 25 de la memoria descriptiva y en la antigua reivindicación 11.

1.2 Se cancelaron las reivindicaciones de método y de uso, específicamente las reivindicaciones 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9 y 10.

En cuanto a las modificaciones anteriormente expuestas, me permito decir que las mismas no amplían el alcance de la presente invención, por el contrario lo limitan cumpliendo además con las objeciones presentadas por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 07-100,488 del 10 de diciembre de 2007, con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto a las reivindicaciones que presento junto con este memorial.

2. Claridad de la solicitud

2.1 Respecto a la descripción, me permito señalar que la composición farmacéutica se encuentra sustentada en los datos presentados en la memoria descriptiva de la solicitud. En este sentido, se dirige la atención del examinador a los ejemplos presentados en las páginas 39 a 46 y en especial a los cuadros 1 y 2 donde se muestran las composiciones de la invención, las cuales ilustran ventajas en la combinación de los componentes revelados en la solicitud.

En este sentido, es pertinente señalar que sabiendo que la ciclo-oxigenasa (COX) es una sintasa de prostaglandina H, la cual es la enzima principal para mediar la formación de prostanoïdes, un término que abarca prostaciclina, prostaglandinas y tromboxanos y que además la COX-2 es sobre-regulada en un alto porcentaje de cánceres humanos comunes y se encuentra asociada con el comportamiento tumoral invasivo y de metastasis; sabiendo también que los inhibidores de COX-2 suprimen el crecimiento de cáncer de colon in vitro mediante la inducción de la apoptosis y que el ácido zoledrónico, un bisfosfonato de nueva generación utilizado en el tratamiento de enfermedad ósea inducida por cáncer de pecho, significativamente reduce el número de célula e induce apoptosis en células cancerosas de pecho humano, se logra mediante la presente invención un efecto de combinación de un inhibidor de COX-2 con ácido zoledrónico en el crecimiento de células cancerosas de pecho mediante la composición farmacéutica novedosa de la solicitud.

En consecuencia, existe dentro de la descripción suficiente sustento para demostrar que las composiciones de la invención presentan las ventajas deseadas para su participación en el tratamiento del cáncer así como se expone en la solicitud en estudio.

2.2 En cuanto a las reivindicaciones, es pertinente señalar que con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, se superan las objeciones respecto a la definición de las composiciones y en cuanto a la terminología de "uso secuencial o separado" toda vez que la misma ya no hace parte de la reivindicación 1.

3. Otras objeciones

En cuanto a las objeciones de patentabilidad, reivindicaciones de uso, de método, me permito decir que han sido totalmente superadas ya que no hay ahora reivindicaciones de uso o de método.

4. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario *sensu*, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está “comprendida” en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, en su totalidad, ha de estar contenida en “el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial” como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre lo divulgado en el capítulo reivindicatorio en discusión y la anterioridad citada.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: “*hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*” (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y

novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso en particular, para desvirtuar la novedad de la presente invención sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede, teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta se diferencia aún más del documento del estado de la técnica citado por ese despacho.

En efecto, D1 menciona de manera general métodos para el tratamiento o la prevención de trastornos de neoplasia en mamíferos, mediante el uso de combinación de un inhibidor de ciclo-oxigenasa 2 y un agente antineoplástico. En este sentido, se dirige la atención de ese despacho a las páginas 166 hasta la 169 de la anterioridad, donde se revelan terapias preferidas para el tratamiento de glioma mediante la combinación de cantidades farmacéuticamente efectivas de uno o más inhibidores de COX-2 en combinación con terapias de combinación y agentes antineoplásticos como los revelados en la página 166 líneas 5 a 20.

En este orden de ideas, me permito decir que las composiciones de la invención en estudio, son diferentes a lo revelado en D1, toda vez que en ésta anterioridad se revelan terapias de combinación para ser empleadas con inhibidores de COX-2, lo cual no es materia objeto reivindicada por el capítulo reivindicatorio presentado con este memorial.

De hecho, las composiciones de la presente invención representan una mejora en ventajas cuando participan en el tratamiento de enfermedades malignas en las cuales se hace necesaria la presencia de bisfosfonatos, en especial la del ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietan-1,1-difosfónico, también llamado ácido zolendróico o una sal del mismo para evitar o prevenir el desarrollo de la metástasis ósea o la resorción ósea excesiva y también para inhibir el crecimiento celular cancerígeno o inducir a la apoptosis de las células cancerígenas. Es así que la combinación ahora presentada en la reivindicación 1 que combina el inhibidor, el ácido zolendróico y el taxol o un derivado del mismo, ventajosamente proporciona niveles mejorados o incluso sinérgicos de la inhibición del crecimiento celular canceroso o apoptosis de células cancerosas.

La invención en estudio se aplica para contrarrestar enfermedades malignas para las cuales los bisfosfonatos son indicados. Entonces, la enfermedad es una enfermedad maligna la cual se encuentra asociadas con el desarrollo de metástasis ósea o con la resorción ósea excesiva. Es así que en la presente solicitud se citan cuáles son las enfermedades para las cuales las novedosas composiciones resultan ser de gran interés, es el caso de cáncer de mama, de próstata, mieloma múltiple (MM), hipercalcemia inducida por tumor (TH) y condiciones y enfermedades similares. En particular, la invención resulta beneficiosa para metástasis ósea (BM) asociadas con cánceres tal como cáncer de mama, de pulmón, de colon y

170

de próstata. Esto se puede constatar en la página 5, línea 6 hasta la página 6, línea 15.

Así las cosas, la referencia D1 no revela la una composición que contenga la combinación del inhibidor de COX-2, el ácido zoledrónico y el taxol. Por lo tanto, el documento D1 no resulta ser una anterioridad relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud. Por consiguiente, se solicita comedidamente retirar las objeciones de novedad con relación a este documento y conceder el privilegio de patente de invención a la invención en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C.39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

171

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,488
FECHA : DICIEMBRE 10 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-034537 - 00010-0001

Fecha: 2007-12-17 17:10:43 Dep. 2020 NULCRLACION
Ley 1315 PATLNUYII Lve. 379 FASENACIONALII
Art. 444 RESPUESTARLOQL Fotos 8

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MOBET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72394969	10/12/2007	32,420,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6

70.00

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades, la cual comprende en combinación un bisfosfonato y un inhibidor de COX-2 y un taxol, caracterizada porque el bisfosfonato es el ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietan-1,1-difosfórico (ácido oledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.-Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el inhibidor de COX-2 es seleccionado del grupo que consiste de rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, parecoxib, o un inhibidor de COX-2 del derivado de ácido 5-alkil-2-arilaminofenilacético o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el bisfosfonato, el inhibidor de COX y taxoles se encuentran presentes en una cantidad efectiva.

4. Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada porque el inhibidor de COX-2 es un inhibidor de COX-2 con una IC_{50} para inhibición de la COX menor de $2\mu M$ y una IC_{50} para inhibición de COX-1 mayor de $5\mu M$.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación

1, caracterizada porque el derivado de taxol se selecciona del grupo que consiste de taxorete, taxanos y taxinas



Regular Article

British Journal of Cancer (2001) **84**, 1126–1134.
doi:10.1054/bjc.2001.1727

The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel

S P Jagdev, R E Coleman, C M Shipman, A Rostami-H and P I Croucher

YCR Department of Clinical Oncology, Division of Biochemical and Musculoskeletal Medicine, Weston Park Hospital Sheffield, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK

Received 14 June 2000; accepted 30 January 2001

Bisphosphonates are well established in the management of breast-cancer-induced bone disease. Recent studies have suggested that these compounds are effective in preventing the development of bone metastases. However, it is unclear whether this reflects an indirect effect via an inhibition of bone resorption or a direct anti-tumour effect. The breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231 cells were treated with increasing concentrations of the bisphosphonate, zoledronic acid, for varying time periods, in the presence or absence of paclitaxel. The effects of zoledronic acid were determined by assessing cell number and rate of apoptosis by evaluating changes in nuclear morphology and using a fluorescence nick translation assay. Zoledronic acid caused a dose- and time-dependent decrease in cell number ($P < 0.001$) and a concomitant increase in tumour cell apoptosis ($P < 0.005$). Short-term exposure to zoledronic acid was sufficient to cause a significant reduction in cell number and increase in apoptosis ($P < 0.05$). These effects could be prevented by incubation with geranyl geraniol, suggesting that zoledronic acid-induced apoptosis is mediated by inhibiting the mevalonate pathway. Treatment with zoledronic acid and clinically achievable concentrations of paclitaxel resulted in a 4–5-fold increase in tumour cell apoptosis ($P < 0.02$). Isobologram analysis revealed synergistic effects on tumour cell number and apoptosis when zoledronic acid and paclitaxel were combined. Short-term treatment with zoledronic acid, which closely resembles the clinical setting, has a clear anti-tumour effect on breast cancer cells. Importantly, the commonly used anti-neoplastic agent, paclitaxel, potentiates the anti-tumour effects of zoledronic acid. These data suggest that, in addition to inhibiting bone resorption, zoledronic acid has a direct anti-tumour activity on breast cancer cells in vitro.

<http://www.bjcancer.com>

© 2001 Cancer Research Campaign

Keywords: breast cancer; bisphosphonate; apoptosis; paclitaxel

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 45/06, 41/00, A61P 35/00		A2	(11) International Publication Number: WO 00/38730
			(43) International Publication Date: 6 July 2000 (06.07.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/30693		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, 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), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 22 December 1999 (22.12.99)			
(30) Priority Data: 60/113,786 23 December 1998 (23.12.98) US			
(71) Applicant (for all designated States except US): G.D. SEARLE & CO. [US/US]; Corporate Patent Dept., P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US).			
(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): McKEARN, John, P. [US/US]; 18612 Babler Meadows Drive, Glencoe, MO 63038 (US). GORDON, Gary [US/US]; 3282 University Avenue, Highland, IL 60035 (US). CUNNINGHAM, James, J. [CA/US]; 3733 North Bell Avenue, Chicago, IL 60618 (US). GATELY, Stephen, T. [CA/US]; 357 E. Shady Pines Court, Palatine, IL 60067-8800 (US). KOKI, Alane, T. [US/US]; 6689 Highway 185, Beaufort, MO 63013 (US). MASFERRER, Jaime, L. [CL/US]; 1213 Blairshire, Ballwin, MO 63011 (US).		Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.	
(74) Agents: KEANE, J., Timothy et al.; G.D. Searle & Co., Corporate Patent Dept., P.O. Box 5110, Chicago, IL 60680-5110 (US).			
(54) Title: METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITOR AND ONE OR MORE ANTINEOPLASTIC AGENTS AS A COMBINATION THERAPY IN THE TREATMENT OF NEOPLASIA			
(57) Abstract The present invention provides methods to treat or prevent neoplasia disorders in a mammal using a combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and an antineoplastic agent.			

Further benefits of lowering the incidence of adverse effects include an improvement in patient compliance, a reduction in the number of hospitalizations needed for the treatment of adverse effects, and a reduction in the administration of analgesic agents needed to treat pain associated with the adverse effects.

Alternatively, the methods and combination of the present invention can also maximize the therapeutic effect at higher doses.

When administered as a combination, the therapeutic agents can be formulated as separate compositions which are given at the same time or different times, or the therapeutic agents can be given as a single composition.

When used as a therapeutic the compounds described herein are preferably administered with a physiologically acceptable carrier. A physiologically acceptable carrier is a formulation to which the compound can be added to dissolve it or otherwise facilitate its administration. Examples of physiologically acceptable carriers include, but are not limited to, water, saline, physiologically buffered saline. Additional examples are provided below.

The term "pharmaceutically acceptable" is used adjectivally herein to mean that the modified noun is appropriate for use in a pharmaceutical product.

Pharmaceutically acceptable cations include metallic ions and organic ions. More preferred metallic ions include, but are not limited to appropriate alkali metal salts, alkaline earth metal salts and other physiological acceptable metal ions. Exemplary ions include aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium and zinc in their usual valences.

177

Preferred organic ions include protonated tertiary amines and quaternary ammonium cations, including in part, trimethylamine, diethylamine, N,N'-dibenzylethylenediamine, chloroprocaine, choline, 5 diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine) and procaine. Exemplary pharmaceutically acceptable acids include without limitation hydrochloric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, sulfuric acid, methanesulfonic acid, 10 acetic acid, formic acid, tartaric acid, maleic acid, malic acid, citric acid, isocitric acid, succinic acid, lactic acid, gluconic acid, glucuronic acid, pyruvic acid oxalacetic acid, fumaric acid, propionic acid, aspartic acid, glutamic acid, benzoic acid, and the 15 like.

A compound of the present invention can be formulated as a pharmaceutical composition. Such a composition can then be administered orally, parenterally, by inhalation spray, rectally, or 20 topically in dosage unit formulations containing conventional nontoxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants, and vehicles as desired. Topical administration can also involve the use of transdermal administration such as transdermal patches or 25 iontophoresis devices. The term parenteral as used herein includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection, or infusion techniques. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical 30 Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; 1975. Another example of includes Liberman, H.A. and

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C., (31 de Enero de 2008.)

Abogado
JIMENA ESCOBAR URIBE.

ASUNTO	Radicación	04034537
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	2747
	Folios	010

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/EP02/11696
Fecha de Presentación Internal.	18 de Octubre de 2002.

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: 6 a 64 (como se radicó inicialmente)
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 65 a 67 (como se radicó inicialmente)
Folios: 172 a 173 Modificado.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (19 de Octubre de 2001, US 60/345,921).
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 166 a 170.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de malignidades, que comprende una combinación de bisfosfonatos, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

Una composición farmacéutica que comprende una combinación de bisfosfonatos, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

Reivindicaciones 1-5 : Composición farmacéutica.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones que inhiban el crecimiento de una célula cancerosa o induzca la apoptosis de una célula cancerosa, indicada para el tratamiento de malignidades en particular una enfermedad maligna la cual está asociada con el desarrollo de metástasis ósea o reabsorción excesiva de huesos tales como cánceres de pecho , cáncer de pulmón, cáncer de próstata o cáncer de Colón.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica de bisfosfonato , un inhibidor de COX-2 y un taxol.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K31/663, A61K31/635, A61K31/644 , A61K31/365, A61P5/50, A61K31/337, A61K31/196, A61P29/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Para la reivindicación 1 se debe corregir (ácido oledrónico) ya que se trata del ácido zoledrónico.

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 19 de Octubre de 2001, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud :

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO00/38730	METHOD OF USING A CYCLOOXYGENASE- 2- INHIBITOR AND ONE OR MORE ANTINEOPLASTIC AGENTS AS A COMBINATION THERAPY IN THE TREATMENT OF NEOPLASIA.	6 DE Julio de 2000.
D2	BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 8, no. 84	THE BISPHOSPHONATE, ZOLEDRONIC ACID, INDUCES APOPTOSIS OF BREAST CANCER CELLS: EVIDENCE FOR SYNERGY WITH PACLITAXEL	20 de Abril de 2001.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

El documento del estado de la técnica más cercano es D2 (Folio 174) que enseña la combinación de ácido zoledrónico el cual induce apoptosis de células de cáncer de mama y actúa de manera sinérgica con paclitaxel para inhibir la proliferación de célula de cáncer de mama. El ácido zoledrónico cuando se administra sólo inhibe la proliferación celular de línea de célula de cáncer MCF-7 y adicionalmente incrementa la apoptosis de las células de cáncer de mama MCF-7. El tratamiento de estas células resultante de una combinación de un bifosfonato como el ácido zoledrónico y un taxol como el paclitaxel resulta en un efecto sinérgico en la inhibición de la proliferación celular y la apoptosis.

La diferencia con D2 es que en esta solicitud se habla de composiciones farmacéuticas de **un bifosfonato (ácido zoledrónico) , con un taxol y un inhibidor del COX2** y en la anterioridad se habla de combinaciones del ácido zoledrónico con un taxol (paclitaxel) únicamente.

Esta diferencia es decir el adicionar un inhibidor del COX2 a la combinación del ácido zoledrónico con un taxol (paclitaxel) , no parece conceder un efecto técnico **sinérgico** (en la inhibición del crecimiento de una célula cancerosa o en la inducción de la apoptosis de una célula cancerosa) **inesperado . (ver folios 59-64) .**

Para hacer más claro el concepto se elaboró el siguiente cuadro comparativo.

Ejemplo 19 Inhibición del crecimiento de línea de célula cancerosa de pecho humanas con la combinación de ácido zoledrónico y un inhibidor del COX-2 (SC236).			
Resultados obtenidos para el COX-2 (SC236) en concentración de 1-10 µM)		Resultados obtenidos para el ácido zoledrónico (en concentración de 1-10 µM)	
Inhibición de crecimiento de las células MCF/18 transfectadas con HER-2 neu	Inhibición de crecimiento de las células MCF/neo transfectadas con HER-2 neu	Inhibición de crecimiento de las células MCF/18 transfectadas con HER-2 neu	Inhibición de crecimiento de las células MCF/neo transfectadas con HER-2 neu
15-41%	18-53%	9-53%	8-67%
La combinación de ácido zoledronico (5 µM) y SC(236) (5 µM) pareció tener un efecto inhibidor mejorado (menos que aditivo) en las células MCF/neo y un efecto aditivo en las células MFC/18.			

Al observar los datos reseñados en el ejemplo 19 (folios 59-61) se encuentra que este se refiere a la combinación del ácido zoledrónico con un inhibidor del COX-2 se muestran datos individuales , más no datos obtenidos de la combinación de estos dos activos.

Ejemplo 20 Inhibición del crecimiento de líneas de célula cancerosa de pecho humanas con la combinación de un inhibidor del COX-2 , ácido zoledrónico y docexatel.
- Las células transfectadas con HER-2neu fueron menos sensibles al ácido zoledrónico que las células MCF/neo.

- El tratamiento de combinación de el COX-2 CS (236) (5 µM) y taxotere (2 nM) , dió como resultado una inhibición mejorada del crecimiento de las lineas MCF/18 y MCF/neo.
- El tratamiento con ácido zoledrónico (5 µM) y taxotere (2 nM), también dió como resultado una inhibición mejorada del crecimiento en ambas lineas de célula.
- La combinación de el COX-2 CS (236) (5 µM) con ácido zoledrónico (5 µM), tuvo un efecto inhibidor mejorado sobre las lineas de MCF/neo y un efecto aditivo en las células MCF/18.
- la triple combinación de los 3 agentes dió como resultado un pequeño incremento en la inhibición del crecimiento sobre y por arriba de aquel visto con cualquiera de las dobles combinaciones.

Al observar el ejemplo 20 (Folios 61-63) , no hay datos para las combinaciones del COX-2 con el taxotere , ni de la combinación del ácido zoledrónico con el taxotere , ni de la combinación del COX-2 con el ácido zoledrónico. Tampoco hay datos para la combinación de los tres activos (COX-2 , ácido zoledrónico, taxotere). Por lo tanto no se puede observar cual es el efecto de cada doble combinación y ni de la triple combinación.

Ejemplo 21 Inhibición de una línea de célula cancerosa de próstata humana con la combinación de un inhibidor del COX-2 y ácido zoledrónico.	
Resultados obtenidos para el COX-2 (SC236) en concentración de 1-25 µM) Sobre la línea de célula de carcinoma de próstata humano DU-145	Resultados obtenidos para el ácido zoledrónico (en concentración de 1-10 µM). Sobre la línea de célula de carcinoma de próstata humano DU-145
Inhibición de crecimiento dependiente de dosis (0-77%).	Inhibición de crecimiento dependiente de la dosis (8-70%).
La combinación de 3µM de ácido zoledrónico (inhibición del 23%) y de 5µM de SC236 (40 % de inhibición) dió como resultado un efecto aditivo (inhibición del 60%) en la línea de la célula de la próstata DU-145.	

Al observar el ejemplo 21 (Folios 63-64) , en el que se aportan datos individuales para cada fármaco y de la combinación de los dos , muestran un efecto aditivo ,mas no sinérgico entre los dos. Así que se debe tener en cuenta que cuando se habla de un efecto sinérgico dicho efecto “ **da como resultado algo más grande que la simple suma de éstos, es decir, cuando dos o más elementos se unen sinérgicamente crean un resultado que aprovecha y maximiza las cualidades de cada uno de los elementos**”.

Así que el Problema Técnico planteado en esta solicitud , la necesidad de composiciones que inhiban el crecimiento de una célula cancerosa o induzca la apoptosis de esta , indicada para el tratamiento de malignidades en particular una enfermedad maligna la cual está asociada con el desarrollo de metástasis ósea o reabsorción excesiva de huesos tales como cánceres de pecho , cáncer de pulmón, cáncer de próstata o cáncer de colon, se había solucionado previamente mediante composiciones conformadas por combinaciones de un bifosfonato como el ácido zoledrónico y de un taxol (paclitaxel) sin tener un inhibidor de COX-2. De manera que **la composición farmacéutica con la triple combinación reivindicada es una alternativa a las combinaciones conocidas** por que no presentan un efecto sinérgico superior (en la inhibición del crecimiento de una célula cancerosa o en la inducción de la apoptosis de una célula cancerosa).

El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir en vista de D1 (folios 145-161 , que enseña combinaciones de un inhibidor del COX-2 con varios agentes antineoplásicos(Ver resumen folio 145) y que dichas combinaciones pueden ser administradas como composiciones separadas al mismo tiempo o en diferentes tiempos o los agentes terapéuticos pueden ser dados en una única composición la cual puede ser administrada en forma oral, parenteral, inhalación rectal entre otras (Ver folio 176 pagina 12 líneas 10-13 y folio 177 líneas 16-28). Estas combinaciones son efectivas en el tratamiento de muchas patologías incluyendo malignidades , con sus respectivas ventajas (Ver Folio 146 pagina 10, líneas 3-32 y Folio 147 pagina 11 l). Inhibidores del COX-2 tales como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y parecoxib se encuentran descritos (Folio 151 pagina 62 líneas 8-11). Lo mismo varios bifosfonatos como por ejemplo el clodronato (Folio 152, página 79 línea 23), pamidronato(Folio 154 pagina 104 línea 11) y etidronato(Folio 153 pagina 103, línea 24). También enseña la combinación de inhibidores del COX-2 con taxoles en este caso como por ejemplo paclitaxel para el tratamiento del cáncer de ovario (Folio 155 línea 20 pagina 107 , Folio 156 pagina 108 líneas 22-30 y Folio 157 pagina 109 líneas 22-29)) y D2, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, adicionar un inhibidor del COX-2 a la combinación ya conocida de un bifosfonato (ácido zoledrónico con taxol como el paclitaxel), para lograr la composición farmacéutica reivindicada que no parece tener un mayor efecto sinérgico (en la inhibición del crecimiento de una célula cancerosa o en la inducción de la apoptosis de una célula cancerosa).

Por lo cual se consideran obvios para el experto en la materia. En consecuencia, carecen de nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto a los argumentos expuestos por el solicitante, en cuanto a que el documento D1 , no afecta la novedad del capítulo reivindicatorio expuesto inicialmente tenemos lo siguiente:

La reivindicación¹ del capítulo reivindicatorio especifica lo siguiente :

"Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades , el cual comprende en combinación un bifosfonato y un inhibidor del COX-2 , para el uso simultaneo ,secuencial o separado."

Como se observa el elemento característico de la composición está basado en la combinación de un inhibidor del COX-2 con un bifosfonato.

*El documento D1 enseña combinaciones y métodos de uso de resultantes de combinar agentes inhibidores del COX-2 con otros agentes neoplásicos. (Ver resumen folio 145). Las combinaciones son efectivas para el tratamiento de muchas patologías incluyendo malignidades (Ver folio 146 , pagina 10 y Folio 147, página 11). Cuando se administra dicha combinación , los agentes terapéuticos pueden ser formulados como composiciones separadas las cuales pueden ser dadas al mismo tiempo o en diferentes tiempos o **los agentes terapéuticos pueden ser dados como una composición única la cual puede ser administrada en forma oral, parenteral, inhalación entre otras** (Ver folio 176 pagina 12 líneas 10-13 y folio 177 líneas 16-28) . Entre los inhibidores del COX-2 utilizados encontramos el Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, y parecoxib (Folio 151 pagina 62 líneas 8-11) y entre los bifosfonatos utilizados en combinación con los primeros encontramos (clodronato Folio 152, página 79 línea 23), pamidronato (Folio 154 pagina 104 línea 11), y etidronato (Folio 153 pagina 103, línea 24).*

Como se observa claramente el documento D1 si afecta la novedad de lo reivindicado inicialmente ya que la enunciar que estos agentes terapéuticos (COX-2 y bifosfonatos) pueden ser dados como una composición única y al no definirse de que inhibidor del COX-2 y que bifosfonato es el relevante para la invención, el elemento característico de la reivindicación 1 no es NUEVO.

7. Conclusión:

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

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO00/38730	1-5	Nivel inventivo
D2	BRITISH JOURNAL OF CANCER, LONDON, GB, vol. 8, no. 84	1-5	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 Nº 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 22 FEB 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 302	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
------------------------------------	--

REC-3