

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2652/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA/
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-034537- -00012-0001

Fecha: 2008-05-21 15:40:37 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTE I y II Eve. 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA A REQUERIMIENTO Folios: 18

Re: Expediente No. 04-034.537
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. 2747 notificado por fijación en lista el 22 de febrero de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 302, me permito manifestar:

1. A solicitud del examinador que manifiesta que se debe corregir un error material e involuntario en la escritura del término “ácido zoledrónico”, atentamente adjunto de nuevo el capítulo reivindicatorio como fue presentado con mi memorial del 17 de diciembre de 2007 con ésta única corrección.

2. Nivel inventivo

Ese despacho considera que con base en los documentos D1 (**WO 00/38730**) y D2 (British Journal of Cancer, London, GB, Vol. 8, no. 84), la presente solicitud no tiene nivel inventivo para que se le otorgue el privilegio de patente.

El examinador establece que 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.*” y además, afirma que: “El experto en la materia, en vista del Estado de la Técnica en su totalidad, es decir, en vista de D1 (...) y D2, hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte, adicional un inhibidor del COX-2 a la combinación ya conocida de un bifosfonato (...) para lograr la composición farmacéutica

reivindicada que no parece tener un efecto sinérgico (en la inhibición del crecimiento de una célula cancerosa o en la inducción de la apoptosis de una célula cancerosa)."

Respecto a las afirmaciones que realizó el examinador en su concepto técnico, me permito manifestar que de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 "*Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*" (El resaltado es mío).

La norma anteriormente citada, lo que quiere indicar es que el nivel inventivo radica en que la materia objeto no resulte obvia para una persona medianamente versada en el arte correspondiente y que la invención no se derive de manera evidente del estado de la técnica. Resulta entonces claro que lo que exige el legislador es la demostración de la obviedad o que se deriva de manera evidente del estado de la técnica, imponiéndose el deber en cabeza de la administración para que se evidencien estos dos hechos.

En este sentido, resulta claro que no es procedente señalar sin argumentos de peso, que como el documento D2 revela una combinación binaria de ácido zoledrónico y un taxol y que D1 enseña el uso de una combinación de un inhibidor de ciclo-oxigenasa 2 y un agente antineoplástico, una persona versada en la materia podría llegar de manera evidente a la combinación ternaria señalada, sin hacer un estudio en retrospectiva desde el conocimiento de la solicitud en cuestión, que al parecer, fue el análisis que llevó a cabo el examinador en este caso.

Al respecto, me permito recordarle al señor examinador los presupuestos y reglas de valoración de la altura inventiva. El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una persona versada en la materia que se presume es "*una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención*"¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio, corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará "*cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc);*

¹ "GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES". Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

*debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones.*²

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en las anterioridades más cercanas. De esta forma, *“es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad”*.³ Nuevamente en este punto la Superintendencia de Industria y Comercio ignoró esta regla, puesto que aunque hizo una comparación baso su examen de nivel inventivo en las semejanzas y diferencias haciendo de lado las demás reglas y consideraciones.

Cuando esta persona percibe las diferencias deberá analizarlas sin soslayar el estado de la técnica en su conjunto y *“se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada, no ya con cada publicación u otra divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...) En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o mas publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados. A éste respecto, no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida”*⁴, pues de lo contrario se estaría en presencia del llamado análisis Hindsight cuya práctica no es aceptada ni permitida. De nuevo, esa entidad incurre en el error de no demostrar cómo la combinación tanto de documentos como de componentes específicos resulta evidente y cómo para el solicitante de esta invención elegir los elementos combinados era obvio. (Negrilla y subrayado fuera de texto).

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo *“debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se*

² Ob cit, pág 40.

³ Ibidem.

⁴ Ibidem.

trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema.”⁵

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar *“que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad).”⁶* De forma reiterada, ese despacho tampoco observó esta regla ya que no se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez que los documentos **D1 y D2 no revelan o siquiera sugieren las enseñanzas de ésta invención, ya que ninguna de dichas anterioridades sugiere la combinación de tres componentes específicos y que dicha combinación pueda presentar en conjunto, un incremento en la inhibición del crecimiento de células tumorales o lograr la inducción de la apoptosis en estas células.**

De manera similar, ese despacho debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención.

En efecto, la combinación del documento D1 (**WO 200/038730**) y el artículo (D2) no sería para nada evidente para la persona medianamente versada en la técnica, toda vez que como se expuso en mi memorial del 17 de diciembre de 2007, D1 menciona métodos para el tratamiento o la prevención de trastornos de neoplasia, mediante el uso de combinación de un inhibidor de **ciclo-oxigenasa 2** y un **agente antineoplástico**.

De hecho, la sugerencia de **D1** es el tratamiento del glioma mediante la **combinación de cantidades farmacéuticamente efectivas de uno o más inhibidores de COX-2 en conjunción con terapias de combinación y agentes antineoplásticos** (véase página 166 entre las líneas 5 y 20).

⁵ Ibídem, pág 41.

⁶ Ibídem.

Por su parte, el documento **D2** ("The bisphosphonate, zoledronic acid, induces apoptosis of breast cancer cells: evidence for synergy with paclitaxel"), enseña que combinaciones binarias de ácido zoledrónico (un bisfosfonato) con paclitaxel (un taxol) incrementan de 4 a 5 veces la apoptosis de las células tumorales.

Como se puede constatar, ninguno de estos documentos sugiere que una combinación ternaria de un bisfosfonato, un inhibidor de COX-2 y un taxol, pudiera presentar efectos positivos para lograr **un incremento en la inhibición del crecimiento de células tumorales o lograr la inducción de la apoptosis en estas células**. Si bien es cierto que D2 sugiere que el paclitaxel potencia los efectos anti-tumorales del bisfosfonato, también es cierto que, esta referencia no indica absolutamente nada en cuanto a que **taxoles como taxorete, taxanos y taxinas** puedan participar en combinaciones ternarias junto con un inhibidor de ciclooxigenasa 2 y un bisfosfonato y que se mantenga el efecto benéfico de la combinación sin importar la presencia de un tercer componente activo.

En este sentido, dirijo la atención del examinador al hecho que las composiciones ternarias de la presente invención son una mejora frente a las composiciones binarias conocidas en la técnica utilizadas en terapias de enfermedades en las que los bisfosfonatos, especialmente el **ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroietan-1,1-difosfonato (ácido zoledrónico)** o una sal del mismo, se emplean para prevenir o inhibir el desarrollo de la metástasis en los huesos o la excesiva resorción ósea. El tratamiento con las combinaciones terciarias de la invención en estudio que contienen bisfosfonato también inhiben el crecimiento de las células cancerígenas o induce la apoptosis celular. La combinación del bisfosfonato, especialmente el ácido zoledrónico con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 y especialmente también con taxol o derivado del mismo, de manera ventajosa ocasiona el mejoramiento o incluso la sinergia en la inhibición del crecimiento de las células cancerosas o la apoptosis de las mismas.

La presente invención de manera general resulta aplicable para el tratamiento de las enfermedades malignas para las cuales es indicado el tratamiento con bisfosfonatos. Generalmente, la enfermedad es una enfermedad maligna la cual está asociada con el desarrollo de la metástasis en los huesos o la excesiva resorción ósea. Ejemplos de tales enfermedades incluyen cánceres como cáncer de seno y cáncer de próstata, mieloma múltiple (MM), hipertensión inducida por tumor (TIH) y enfermedades o condiciones similares.

Específicamente, la presente invención es aplicable para el tratamiento de metástasis ósea (BM), asociada con cánceres tales como cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer de colon o cáncer de próstata. Esto se enuncia de manera clara y detallada en la página 5, línea 17 hasta la página 16 línea 2 de la descripción.

Es así que, la presente solicitud sí tiene altura inventiva, toda vez que para una persona medianamente versada en la técnica no habría sido evidente llevar a cabo **combinaciones ternarias** para tratar las enfermedades anteriores, a partir de lo revelado en D1 y D2. De hecho, como se demostró anteriormente, ninguna de estas dos anterioridades describe una terapia para enfermedades malignas en la cual se revele una combinación ternaria de bisfosfonatos, especialmente el ácido zoledrónico junto con un taxol y un inhibidor de ciclooxigenasa 2 y que presenten un efecto beneficioso cuando actúan los tres componentes en el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas.

De otra parte, es deseo del solicitante manifestar que no está de acuerdo con la afirmación del examinador en cuanto a que el artículo D2 sea la técnica anterior más cercana, toda vez que dicho documento sólo describe una combinación de **ácido zoledrónico y paclitaxel** para ensayos in vitro con células cancerosas de seno. De hecho, D2 no enseña ni sugiere una combinación que pueda incluir un inhibidor de la ciclooxigenasa 2.

Finalmente, el solicitante desea poner en consideración del señor examinador, el artículo titulado "*Effect of the Combination of Docetaxel, Zoledronic acid, and a COX-2 inhibitor on the Growth of Human Breast Cancer Cell Lines*" publicado por los mismos autores de la solicitud en el año 2003. Este artículo muestra resultados adicionales de los efectos benéficos de la combinación ternaria revelada en la presente invención, principalmente en la figura 2 que muestra los porcentajes del crecimiento después del tratamiento con la combinación de (a) 5 µmol/l de SC236 y 2 nmol/l de docetaxel, (b) 5 µmol/l de ácido zoledrónico y 2 nmol/l de docetaxel y (c) 5 µmol/l de SC236 y 5 µmol/l de ácido zoledrónico y en la figura 3 que revela el porcentaje de crecimiento luego del tratamiento con la combinación de 5 µmol/l de SC236 y 5 µmol/l de ácido zoledrónico y 2 nmol/l de docetaxel, respectivamente.

En consecuencia, me permito señalar que a la luz de los argumentos anteriormente presentados, la invención sí tiene altura inventiva sobre lo enseñado en D1 y D2. Por ende, es merecedora del privilegio de patente.

3. **Respuesta a los argumentos del solicitante**

El examinador establece que D1 sí afecta la novedad de la presente invención y para ello manifiesta que "*La reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio especifica lo siguiente: **“Una composición farmacéutica para el tratamiento de malignidades, el cual comprende en combinación un bisfosfonato y un inhibidor de la COX-2, para el uso simultáneo, secuencia o separado”***"

Sobre este particular, me permito decir que no se entiende esta afirmación, toda vez que esa reivindicación fue la originalmente presentada y la cual objetó en su debido momento el examinador y que se cambió mediante mi memorial del 17 de diciembre de 2007 a la reivindicación:

“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 zoledrónico) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.”

que revela de manera expresa y clara, la combinación terciaria de los componentes bisfosfonato, el inhibidor de COX-2 y el taxol, composición que no ha sido revelada de manera previa en la técnica anterior. Por consiguiente, se solicita al señor examinador aclarar este punto, pues a todas luces, la novedad de la invención fue demostrada con mi memorial del 17 de diciembre de 2007.

4. Conclusión

Finalmente, manifiesto que la presente invención sí tiene novedad y nivel inventivo a la luz de las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio con mi memorial anterior y de los argumentos anteriormente presentados. Por lo tanto, pido de manera atenta a esa oficina, conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en referencia.


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

Effect of the Combination of Docetaxel, Zoledronic Acid, and a COX-2 Inhibitor on the Growth of Human Breast Cancer Cell Lines

Lois M. Witters, B.S., Jamie Crispino, B.S., Terri Fraterrigo, Jonathan Green, Ph.D., and Allan Lipton, M.D.

Current trends in the treatment of human tumors are with drug combinations that result in improved responses as well as the ability to use less toxic concentrations of the drugs. Recent reports have shown that COX-2 inhibitors and taxanes are effective in the suppression of human tumor growth. The bisphosphonate, zoledronic acid, primarily used in the treatment of bone metastases, also inhibits proliferation and induces apoptosis in human breast and prostate carcinoma and multiple myeloma. HER-2/neu overexpression has been suggested as a mechanism for resistance to both hormonal therapy as well as chemotherapy. This study examines the effects of combining a cyclooxygenase-2 inhibitor with zoledronic acid and/or docetaxel in a HER-2/neu transfected and control human breast cancer cell line. All three compounds produced dose-dependent growth inhibition in both cell lines. The HER-2/neu transfected MCF/18 cells, however, were less sensitive to zoledronic acid than the control MCF/neo cells, 9% to 53% inhibition and 18% to 67%, respectively. Enhanced growth inhibition was observed in both cell lines with the combination of docetaxel and SC236 and the combination of docetaxel and zoledronic acid. The combination of SC236 with zoledronic acid also gave an enhanced inhibitory effect in the MCF/neo line. This combination, however, was additive in the HER-2/neu transfected MCF/18 cell line. The triple combination of SC236, zoledronic acid and/or docetaxel resulted in a small increase in growth inhibition compared to that seen with the double combinations. **Key Words:** Breast cancer—HER-2/neu—COX-2 inhibitor—Zoledronic acid—Docetaxel.

Cyclooxygenase (COX) is prostaglandin H synthase, which is the principal enzyme mediating the formation of prostanoids (a collective term for prostacyclins, prostaglandins, and thromboxanes). There are two isoforms of COX: the constitutively expressed COX-1 and the in-

duced COX-2.¹⁻⁴ COX-2 is induced by growth factors, tumor promoters, oncogenes, and carcinogens.^{1,5-9} COX-2 is important in carcinogenesis^{9,10} and has been reported to be expressed in a variety of tumors including colon, head and neck, pancreas, lung, breast, and cervix.^{1,3,9,11,12} Yoshimura et al.² reported that prostate carcinoma cells generate COX-2, which in turn plays an important role in their proliferation. COX-2 overexpression has been shown to be a marker of poor prognosis. Patients with stage I non-small-cell lung cancer with tumors that overexpress COX-2 have a shorter survival time.¹²

The role COX-2 plays in tumor development and growth is an area of recent interest. COX-2 has been reported to induce angiogenesis¹ and is also believed to be involved in antiapoptotic signaling.^{5,7,13-15} There is an inverse relationship between Bcl-2 levels and apoptosis. Rat epithelial cells that overexpress COX-2 have been reported to also have increased levels of Bcl-2 and are resistant to undergoing apoptosis.¹¹ Current studies using COX-2 inhibitors have shown that they cause apoptosis in cancer cell lines,¹⁶ suppress growth of established tumors, and enhance the anticancer activity of chemotherapy and radiotherapy.¹¹ In in vivo animal models, COX-2 inhibitors attenuate growth of colon carcinoma xenografts⁴ and inhibit intestinal tumor growth by up to 71%.⁹

Zoledronic acid is a highly potent new-generation bisphosphonate.¹⁷⁻²¹ It inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in vivo and is useful in the treatment of bone metastases. Its primary mechanism of action is inhibition of the mevalonate biosynthetic pathway, resulting in decreased protein prenylation and induction of apoptosis in osteoclasts.²² In preclinical models, zoledronic acid has been shown to be antiangiogenic.^{17,21} In vitro studies have shown that zoledronic acid also inhibits proliferation and induces apoptosis in human breast and prostate carcinoma and multiple myeloma cell lines.^{17,23-25} Fromiguet et al.²⁶ reported that zoledronic acid induced non-reversible growth inhibition in breast cancer cell lines in a time and dose-dependent

From the Penn State College of Medicine (L.M.W., J.C., A.L.), Hershey, Pennsylvania; Pharmacia Pharmaceuticals (T.F.), Skokie, Illinois; and Novartis Pharmaceuticals (J.G.), East Hanover, New Jersey, U.S.A.

Supported by a grant from Aventis Pharmaceuticals, Parsippany, NJ. Address correspondence and reprint requests to Dr. Allan Lipton, Department of Medicine, H046, The Milton S. Ebersole Medical Center, Penn State College of Medicine, 500 University Drive, Hershey, PA 17033; e-mail: alipton@psu.edu

manner by inducing cell necrosis and/or cell apoptosis. Early adjuvant trials hold the promise that bisphosphonates may prevent or decrease the rate of bone metastases.^{26,27}

Docetaxel (Taxotere Aventis Pharmaceuticals, Bridgewater, NJ) is a member of the taxane family. It is a promoter of tubulin polymerization and microtubule stabilization.²⁸⁻³⁰ It also induces Bcl-2 phosphorylation and apoptosis.^{31,32} Docetaxel is effective as first-line treatment of metastatic breast cancer (MBC) and is active in patients with paclitaxel-resistant breast cancer.^{28,33} In a phase III study in MBC, Chan showed that docetaxel was superior to the previously accepted treatment, doxorubicin.^{34,35}

Activation of the HER-2/neu receptor tyrosine kinase triggers a cascade of events leading to cell proliferation.^{36,37} HER-2/neu is overexpressed in 20% to 30% of breast tumors^{38,39} and is associated with a more aggressive disease and worse prognosis.³⁸⁻⁴¹ Our laboratory has reported that HER-2/neu transfected human MCF-7 breast cancer cells are less responsive to treatment with paclitaxel than the control vector transfected MCF-7 cells. In contrast, the cytotoxic effects of docetaxel in these breast carcinoma cells are not affected by HER-2/neu expression.⁴²

HER-2/neu-mediated transformation leads to increased levels of COX-2 protein and mRNA.¹⁰ Activation of the HER-2/HER-3 pathway induces activation of the COX-2 promoter and expression of COX-2 mRNA and protein.⁴³ These findings would suggest a relationship between COX-2 and HER-2/neu pathways. The purpose of this study was to explore the effects of treatment with a combination of a COX-2 inhibitor, zoledronic acid and/or docetaxel on cell growth. Using control transfected and HER-2/neu transfected MCF-7 breast cancer cells, we also studied the role of HER-2/neu expression on the growth effects seen with the combinations.

MATERIALS AND METHODS

Materials

The MCF-7 human breast cancer cell line transfected with a control vector, MCF/neo, and the HER-2/neu transfected MCF-7 line, MCF/18, were supplied by Genentech, Inc., South San Francisco, CA, U.S.A. The COX-2 inhibitor, SC236, was a gift from Pharmacia Pharmaceuticals, Skokie, IL, U.S.A., the zoledronic acid was a gift from Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, U.S.A., and the docetaxel was a gift from Aventis Pharmaceuticals, Bridgewater, NJ, U.S.A.

Cell Growth Experiments

The MCF/neo and MCF/18 cells were maintained in a 50:50 mix of HAM's media and high-glucose Dulbecco's Modified Eagle Medium supplemented with 10% fetal bovine serum, L-glutamine, and G418 in 5% CO₂ at 37°C. Cells were plated in 24-well plates at 20,000 cells/well and incubated overnight. Cells were treated with various concentrations of SC236 (1-10 μ M), zoledronic acid (1-10 μ M), and/or docetaxel (1-5 μ M) or their corresponding solvent (dimethyl sulfoxide for

the SC236 or polyoxyethylene-sorbitan monooleate for the docetaxel). Because bisphosphonates form insoluble complexes with divalent metal ions in culture media, reducing the free concentration of both bisphosphonate and divalent ions, EDTA was used as a control for the zoledronic acid. The cells were incubated for an additional 3 days, and the cell number was assessed using the colorimetric MTT tetrazolium dye assay. Percent of growth was normalized to control (untreated) cells (100% growth).

RESULTS

Control vector transfected MCF-7 cells (MCF/neo) and HER-2/neu transfected MCF-7 cells (MCF/18) were treated with similar concentrations of docetaxel (1-5 μ M). Similar dose-dependent growth inhibition was observed in both cell lines, 0% to 54% inhibition (Fig. 1a). Treatment with the COX-2 inhibitor, SC236 (1-10 μ M), resulted in dose-dependent growth inhibition in both cell lines (MCF/18 cells: 14% to 55% inhibition; MCF/neo cells: 9% to 52% inhibition) (Fig. 1b). Treatment with zoledronic acid (1-10 μ M) also resulted in dose-dependent growth inhibition. The HER-2/neu over-expressing MCF/18 cells, however, were less sensitive to zoledronic acid (9-53% inhibition) than the MCF/neo cells (8-67% inhibition) (Fig. 1c).

The combination of 2 nmol/l of docetaxel with 5 μ M of SC236 resulted in enhanced (less than additive but better than that observed with any single agent) growth inhibition in both the control and HER-2/neu transfected cell lines (63% and 71% inhibition, respectively) (Fig. 2a). Enhanced growth inhibition was also observed with the combination of 2 nmol/l of docetaxel with 5 μ M of zoledronic acid (Fig. 2b). When 5 μ M of SC236 was combined with 5 μ M of zoledronic acid, enhanced growth inhibition was seen in the control MCF/neo cell line. This combination, however, resulted in additive (amount of inhibition expected by adding percentages of growth observed with each single agent) growth inhibition in the HER-2/neu transfected MCF/18 cells (Fig. 2c). In both cell lines, all double combinations tested produced greater growth inhibition than that seen with either agent alone. The triple combination of SC236, zoledronic acid, and docetaxel in the HER-2/neu transfected and control MCF-7 cell line resulted in a small increase in growth inhibition compared to that seen with the double combinations (Fig. 3).

DISCUSSION

COX-2 is found in a variety of human tumors and is a marker of poor prognosis.^{1,2,9,11,12} Its role in carcinogenesis is believed to be the induction of angiogenesis and antiapoptotic signaling.^{2,13-15} Recent studies have shown that COX-2 inhibitors suppress the growth of human tumors and enhance the antitumor effects of chemotherapy and radiotherapy.^{9,11}

Zoledronic acid, a new generation bisphosphonate used primarily in the treatment of bone metastases, has been

193

S94

L. M. WITTERS ET AL.

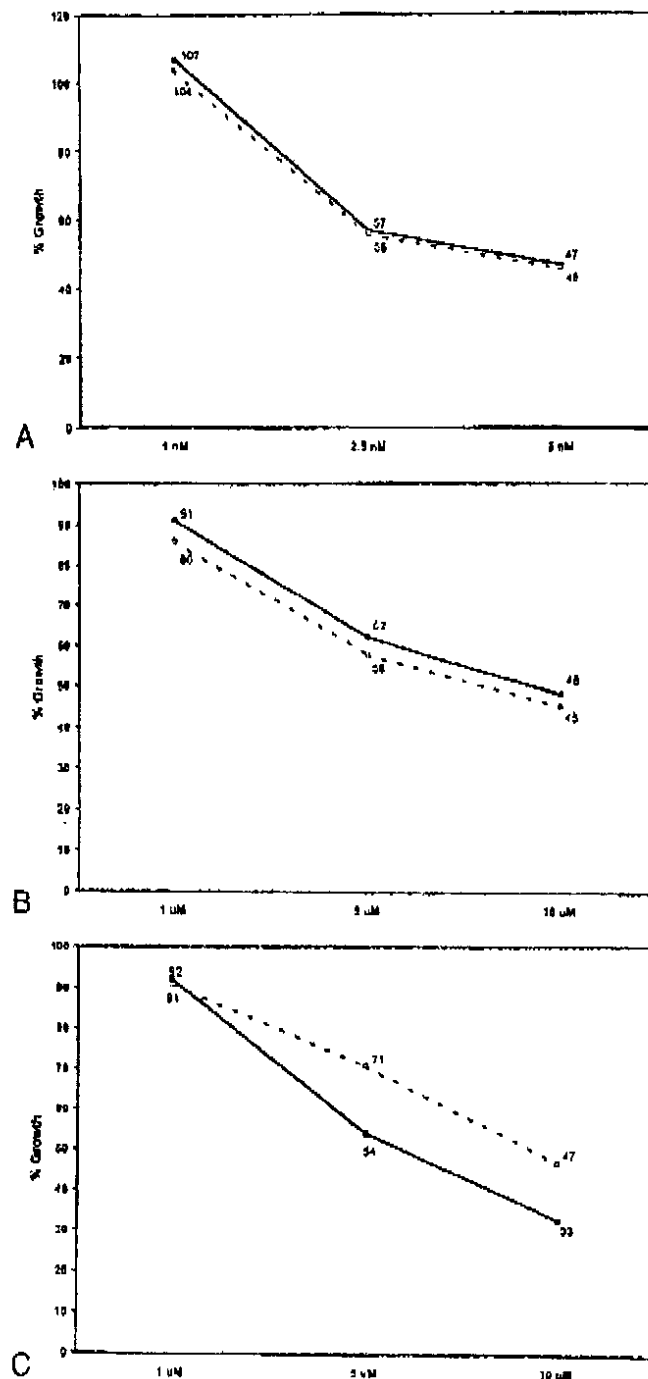


FIG. 1. Percentage of growth in control transfected MCF-7 breast carcinoma cells (□—□) and HER-2/neu transfected MCF-7 cells (●—●) after treatment with (a) docetaxel, (b) the COX-2 inhibitor, SC236, and (c) zoledronic acid.

10

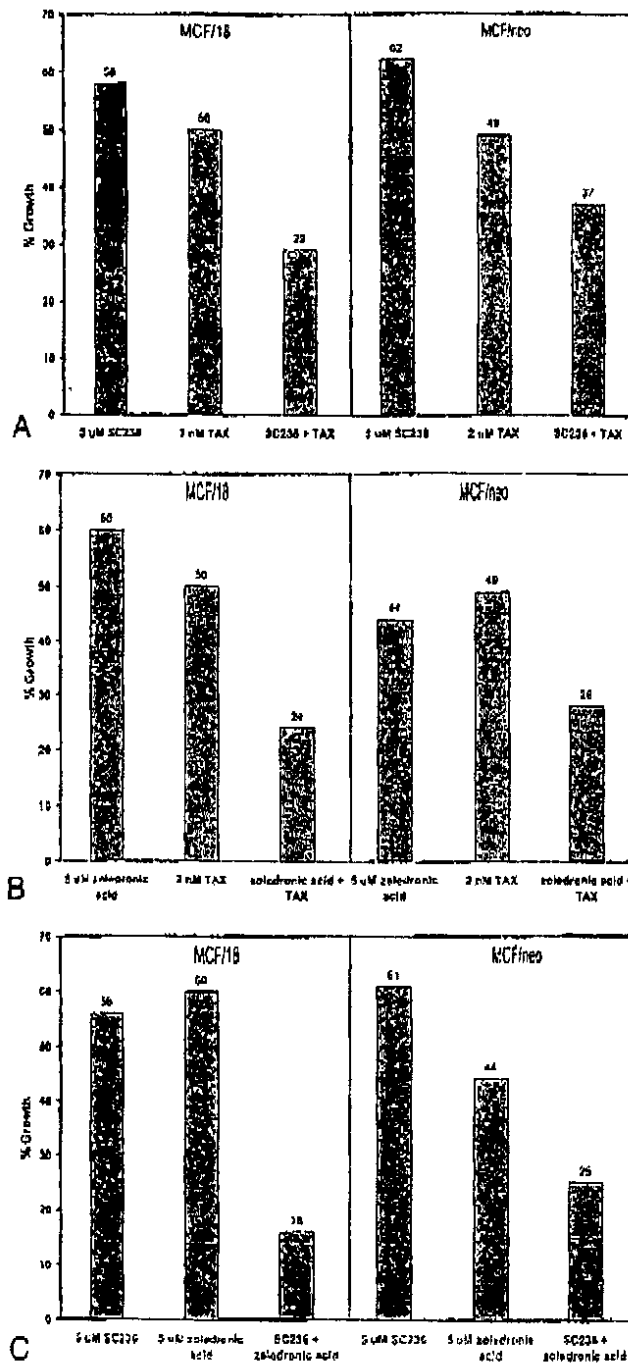


FIG. 2. Percentage of growth after treatment with the combination of (a) 5 μ M of SC236 and 2 nM of docetaxel, (b) 5 μ M of zoledronic acid and 2 nM of docetaxel, or (c) 5 μ M of SC236 and 5 μ M of zoledronic acid.

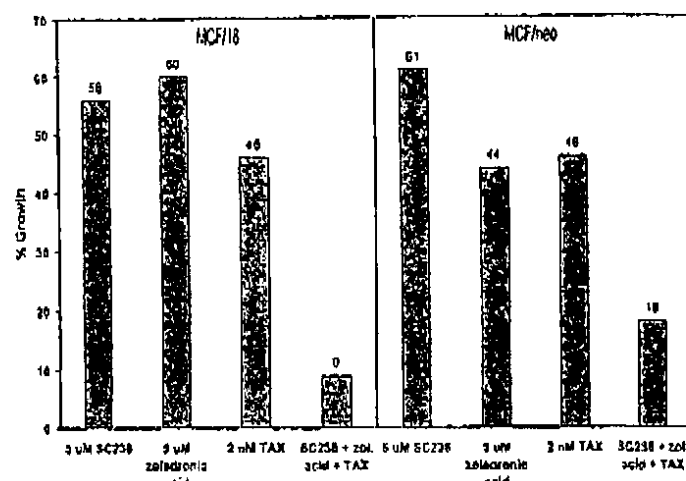


FIG. 3. Percentage of growth after treatment with the combination of 5 μmol/l of SC236 + 5 μmol/l of zoledronic acid + 2 nmol/l of docetaxel.

reported to inhibit proliferation and induce apoptosis in human breast and prostate carcinoma and multiple myeloma cells.^{17,23-25} The taxane, docetaxel, also induces apoptosis^{31,32} and is effective in the treatment of MBC.

HER-2/neu is overexpressed in 20% to 30% of human breast tumors and is associated with a worse prognosis.³⁸⁻⁴¹ HER-2/neu overexpression has also been suggested as a mechanism for resistance to both hormonal therapy as well as chemotherapy.⁴⁴⁻⁴⁷ HER-2/neu mediated transformation leads to increased levels of COX-2 protein and mRNA,¹⁰ suggesting a relationship between the COX-2 and HER-2/neu pathways.

We have shown that treatment of control transfected and HER-2/neu transfected MCF-7 human breast cancer cell lines with a COX-2 inhibitor (SC236), zoledronic acid, or docetaxel resulted in dose-dependent growth inhibition in both lines. The cytotoxic effects of SC236 and docetaxel were not affected by HER-2/neu expression. However, the HER-2/neu transfected cells were less responsive to the zoledronic acid than the control line.

Current trends in the treatment of human tumors are with drug combinations. This approach results in improved responses as well as the ability to use lower, less toxic concentrations of the drugs. We have shown that using a double combination of the COX-2 inhibitor and/or zoledronic acid and/or docetaxel always gave enhanced growth inhibition compared to each agent alone. This enhancement was observed in both the MCF/neo and MCF118 cells. The combination of SC236 and zoledronic acid was additive in the HER-2/neu transfected cell line. When the triple combination of the three compounds was tested, a small increase in growth inhibition compared to any double combination was observed.

These results would suggest that double combinations of a COX-2 inhibitor and/or zoledronic acid and/or docetaxel warrant further clinical studies as treatments for breast tumors. The combination of a COX-2 inhibitor

and zoledronic acid with or without docetaxel would be the preferred therapy, especially in HER-2/neu overexpressing breast tumors.

REFERENCES

1. Kulkarni S, Rader JS, Zhang F, et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:429-34.
2. Yoshimura R, Sano H, Masuda C, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89:589-96.
3. Kokawa A, Kondo H, Gotoda T, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human pancreatic neoplasms and potential for chemoprevention by cyclooxygenase inhibitors. *Cancer* 2001;91:333-8.
4. Williams CS, Waisan AIM, Sheng H, et al. Celecoxib prevents tumor growth in vivo without toxicity to normal gut: lack of correlation between in vitro and in vivo models. *Cancer Res* 2000;60:6045-51.
5. Subbaramaiah K, Telang N, Ramonell JT, et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res* 1995;55:4424-9.
6. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;266:12866-72.
7. DuBois RN, Awad J, Morrow J, et al. Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor-α and phorbol ester. *J Clin Invest* 1994;93:493-8.
8. Mesire JR, Subbaramaiah K, Sacks PG, et al. Retinoids suppress epidermal growth factor-induced transcription of cyclooxygenase-2 in human oral squamous carcinoma cells. *Cancer Res* 1997;57:2890-5.
9. Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, et al. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer* 2000;89:2637-45.
10. Subbaramaiah K, Chung WJ, Tanabe T, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in human mammary epithelial cells transformed by the HER2/neu oncogene [Abstract 658]. In: *Proceedings of the American Association of Cancer Research Meetings*. Philadelphia: American Association for Cancer Research; 1999.
11. Dannenberg AJ, Ahlert NK, Subbaramaiah K. Selective inhibitors of COX-2: new applications in oncology. In: Pory MC, ed.

- American Society of Clinical Oncology Education Book. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology; 2001:21-27.
12. Khuri FR, Wu H, Lee JJ, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression is a marker of poor prognosis in stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:361-7.
13. Hsueh C-T, Kelsen GK, Schwartz GK. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) enhances chemotherapy-induced apoptosis [Abstract 606]. In: *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Meetings*. Alexandria: American Association of Clinical Oncology; 1999.
14. Jones DA, Carlton DP, McIntyre TM, et al. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J Biol Chem* 1993;268:9049-55.
15. Nijmarchin JA, Jacobson JA, Szabo P, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 in aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1021-31.
16. Li M, Wu X, Xu X-C. Induction of apoptosis in colon cancer cells by cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 through a cytochrome c-dependent pathway. *Clin Cancer Res* 2001;7:1010-6.
17. Gschaidmeier H, Faerber L, Sehlöcher A, et al. Zoledronic acid, a highly potent bisphosphonate compound, exhibits antiangiogenic properties that may confer additional benefit in the treatment of patients with osteolytic bone metastases. *Ann Oncol* 2000;11(suppl 4):10-11.
18. Green JR, Muller K, Jaggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42446, a potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994;9:745-51.
19. Muller K, Wiesenberger I, Jaggi KA, et al. Effects of the bisphosphonate zoledronic acid on bone loss in the ovariectomized and in the adjuvant arthritis rat. *Drug Res* 1998;48:81-6.
20. Dinkley N, Kimmel D, Bruer J, et al. Zoledronic acid prevents the development of absolute osteoporosis following ovariectomy in adult rhesus monkeys. *J Bone Miner Res* 1998;13:1775-82.
21. Wood J, Bonjean K, Ruiz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid, a potent inhibitor of bone resorption [Abstract #166]. In: *Proceedings from the American Association of Cancer Research*; 2001.
22. Benford IL, Helfrich M, Sefti S, et al. Inhibition of protein geranylgeranylation and GGT1293 causes activation of caspase 3-like proteases in osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 1999;64(suppl 1):S45.
23. Samarasinghe SG, Pirianov G, Mansi JL, et al. Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cells. *Br J Cancer* 2000;82:1459-68.
24. Tassone P, Forcinetti S, Galea F, et al. Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronic acid and dexamethasone in human myeloma cell lines. *Leukemia* 2000;14:841-4.
25. Lee MY, Fong EM, Singer FR, et al. Bisphosphonate treatment inhibits the growth of prostate cancer cells. *Cancer Res* 2001;61:2602-8.
26. Fromigue O, Lagneaux L, Body J-L. Bisphosphonates induce breast cancer cell death in vivo. *J Bone Miner Res* 2000;15:2211-21.
27. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357-63.
28. Valero V, Jones SE, Von Hoff DD, et al. A phase II study of docetaxel in patients with paclitaxel-resistant metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3362-8.
29. Ringel I, Horwitz SB. Studies with RPR 56976 (Taxotere): a semisynthetic analogue of Taxol. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:285-91.
30. Diaz JF, Andreadu JM. Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by Taxol and Taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry* 1993;32:2747-55.
31. Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57:229-35.
32. Gumerlock PJ, Mack PC, Manorek GH, et al. P27 induction as a potential p53-independent mechanism of apoptotic response to taxanes in non-small cell lung cancer (NSCLC) [Abstract 733]. In: *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. Alexandria: American Association of Clinical Oncology; 1999.
33. Verweij J, Clavel M, Chevalier B. Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol* 1994;5:495-505.
34. Chan S, Friedrichs K, Noel D, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. The 303 Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:2341-54.
35. Nabholz JM, Sean HJ, Bazvoda WR, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinorelbine in patients with metastatic breast cancer progressing despite previous epirubicin-containing chemotherapy. 304 Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1413-24.
36. Burris AB. Docetaxel (Taxotere) in HER-2 positive patients and in combination with Trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 2000;27:19-23.
37. Scott GK, Dodson JM, Montgomery PA, et al. p185^{HER2} signal transduction in breast cancer cells. *J Biol Chem* 1991;266:14300-5.
38. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235:177-82.
39. Van de Vijver MJ, Peterse JL, Mooi WJ, et al. New protein overexpression in breast cancer. Association with comedo-type ductal carcinoma in situ and limited prognostic value in stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1989;319:1259-65.
40. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707-12.
41. Press MF, Jones LA, Godolphin W, et al. HER-2/neu oncogene amplification and expression in breast and ovarian cancers. *Prog Clin Biol Res* 1990;354A:209-21.
42. Winters LM, Santillo SM, Leitzel KE, et al. Decreased response to paclitaxel versus docetaxel in a HER-2/neu transfected cell line [Abstract 575]. San Antonio Breast Cancer Conference, Hingham: Kluwer Academic Publishers; 2000.
43. Vadlamudi R, Mandal M, Adam L, et al. Regulation of cyclooxygenase-2 pathway by HER2 receptor. *Oncogene* 1999;18:305-14.
44. Perez-Solís R, Kemp B, Wu QP, et al. Response and determinants of sensitivity to paclitaxel in human non-small cell lung cancer tumors heterotransplanted in nude mice. *Clin Cancer Res* 2000;6:4912-8.
45. Zhang L, Lau Y-K, Xia W, et al. Tyrosine kinase inhibitor erlotinib suppresses growth of HER-2/neu overexpressing breast cancer cells in athymic mice and sensitizes these cells to the inhibitory effect of paclitaxel. *Cancer Res* 1999;59:343-53.
46. Leitzel K, Teramachi Y, Konrad K, et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1129-35.
47. Hengstler JG, Lange J, Kort A, et al. Contribution of c-erbB-2 and topoisomerase II to chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer Res* 1999;59:3306-14.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

SOLICITUD DE :

1

☒

Corrección de error material

☐

Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichstrasse 35, CH-4056
Basilea

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.779.452 T.P.68.228

4 Número del expediente: 04-034.537

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: Que se anote :

A solicitud del examinador se manifiesta que se debe corregir un error material e
involuntario en la escritura del término ACIDO ZOLEDRONICO.

6 Comprobante de pago No. _____ Fecha _____

7 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

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 zoledrónico) 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

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 zoledrónico) 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

CAPITULO
REPETIDO

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

Radicación No. 04034537

Clasificación Internacional (IPC): A61K31/663, A61K31/635, A61K31/644 ,
A61K31/365, A61P5/50, A61K31/337, A61K31/196, A61P29/00.

Concepto Técnico No. 1657

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 definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 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 Primera modificación..
Folios: 198 a 199 Segunda modificación.
- 1.3. Prioridad: Folio 1 (19 de Octubre de 2001, US 60/345,921).
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 166 a 170. primera respuesta.
Folios: 184 a 196 segunda respuesta.

Se acepta el capítulo reivindicatorio de los folios 198-199.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Una composición farmacéutica para utilizarse en el tratamiento de malignidades, que comprende una combinación de

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

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

- Reivindicaciones 1-5 : Composición farmacéutica que comprende una combinación de ácido zoledrónico, un inhibidor de COX-2 y un taxol.

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 (ácido zoledrónico), un inhibidor de COX-2 y un taxol.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- La descripción de los folios 6 a 64 cumple con el requisito de claridad o comprensión.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 198 a 199 según los requerimientos establecidos en el artículo 30 es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 198 a 199 cumple con el requisito de unidad de invención.

5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio de los folios 198 a 199 sí es una invención.

6. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

- El capítulo reivindicatorio de los folios 198 a 199 sí es patentable.

7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 v 21

8. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones.

9. 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: no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud.

10. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

10.1 Novedad (artículo 16 D486)

- Para el capítulo reivindicatorio de los folios 198 a 199, de acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención.
- Por lo tanto la materia reivindicada es novedosa de acuerdo a lo estipulado en el art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

10.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- Para el capítulo reivindicatorio de los folios 198 a 199 de acuerdo con el numeral 9, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que afecte el nivel inventivo.
- Por lo tanto la materia reivindicada tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

10.3 Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

- El capítulo reivindicatorio de los folios 198-199 sí tiene Aplicación Industrial.

11. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Los argumentos expuestos por el solicitante en los folios 184 a 196 son aceptados como respuesta al artículo 45 de los folios 178-183 en donde se demuestra el nivel inventivo de la solicitud

12. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1 a 5 (folios 198 a 199)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 1657	EXAMINADOR TECNICO Código No.202075
-------------------------------------	---