

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

136
176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-124080- -00009-0000

Fecha 2008-07-18 15:17:18 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 14

2757/P

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

Re: Expediente No. **04.124.080**
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. 3539 notificado por fijación en lista el 7 de marzo de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 477, 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 9 reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

1.1 Se restringió el alcance de la invención a la combinación de topoisomerasas y epotilona de acuerdo con lo manifestado en las páginas 15 y 16 de la descripción de la presente invención.

1.2 En este sentido, se cancelaron las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 13 y 15 a 19 y se renumeraron las restantes modificándose además de su dependencia.

En cuanto a las modificaciones anteriormente expuestas, me permito señalar que las mismas no amplían el alcance de la presente invención, por el contrario lo limitan y lo hacen claro ajustándose a los requerimientos del señor examinador.

177
177

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. 08-53,980 del 8 de junio de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación, la cual presento junto con este memorial.

2. Claridad de la solicitud

2.1 Descripción.

Respecto a la objeción en cuanto a la descripción, deseo expresar que con la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio, que ya no hace mención a HER-1 o un anticuerpo de HER-2, queda cabalmente superada esta objeción. Además, como el examinador podrá constatar más adelante en este escrito se presentan datos experimentales adicionales que corroboran los efectos divulgados para las combinaciones ahora protegidas por la solicitud en estudio.

2.2 Capítulo reivindicatorio

Sobre este particular, me permito decir que mediante las modificaciones realizadas en el juego de reivindicaciones, quedan cabalmente superadas las objeciones en cuanto a la claridad, pues se especificó que la invención es una combinación de dos componentes determinados que puede participar también en composiciones farmacéuticas.

De otra parte, el examinador manifiesta que: *"Para la reivindicación 1-5 no es claro como en una combinación se aplica el término uso separado". Se solicita hacer la aclaración o correspondiente"*

Sobre este particular, me permito manifestar que el término en cuestión es claro toda vez que los patrones de combinación de la presente invención muestran el efecto aun cuando los agentes activos sean tomados de manera separada, esto debido a la biodisponibilidad diferente y a la captación de los ingredientes por parte del organismo o debido a los protocolos diversos de administración.

3. Unidad de Invención

En cuanto a este requerimiento me permito señalar que con la cancelación de la antigua reivindicación 19 queda totalmente subsanada esta objeción, toda vez que el "paquete" ya no hace parte de la materia para la cual se busca la protección.

4. Excepciones a la patentabilidad en cuanto a reivindicaciones de método y de uso.

También estos requisitos quedan cabalmente cumplidos debido a la cancelación de las antiguas reivindicaciones 13 y 16 a 18.

5. Novedad

En relación con los argumentos presentados por el señor examinador en los folios 170 a 173, atentamente me permito decir que los documentos D1 (CA2360952) y D2 (WO9902514) ya no afectan la novedad de la presente invención, pues dichas anterioridades reportan combinaciones que contienen HER-1 y HER-2 que ya no hacen parte de las combinaciones de la presente invención. Así las cosas, se solicita atentamente el reconocimiento de la novedad de la presente invención sobre las enseñanzas de la técnica anterior.

Finalmente, en cuanto a los datos que el señor examinador requiere para que se pueda observar el efecto terapéutico sinérgico inesperado de las combinaciones de la presente invención, atentamente me permito decir que es deseo del solicitante poner a su consideración la siguiente información:

TABLA 1

Epotilona	Inhibidor de Topoisomerasa	Sinergismo (95% de confianza)
Epotilona B	Topotecan	+
Epotilona B	Camptotecin	+
Epotilona B	Caelyx	+
Epotilona B	Epirubicin	+

Esta tabla muestra la existencia de un efecto sinérgico para la combinación de la epotilona B y un número representativo de inhibidores de topoisomerasa que es el alcance ahora propuesto para la presente invención.

Los datos de la tabla anterior se obtuvieron mediante un estudio en tres líneas celulares diferentes. A continuación se presenta una tabla que condensa las condiciones de los estudios realizados.

4-129
79

TABLA 2

Intervalo de concentración de Patupilona : 0.1 a 10 nM (NVP300)				
Hipótesis de interacción: CI<0.7 es positivo, 0.7 a 1.3 es neutral/mezclada, >1.3 es negativa				
A549, Pulmón (EC50= 1 nM, máx= 75%)				
Fármaco	Mejor CI	Sinergia	ISB	Sensible CI?
epirubicin	0.73	0.47	mezclado	Positivo (concentraciones bajas)
SKMEL-28, MELANOMA (EC50>10 nM, máx=20%)				
Fármaco	Mejor CI	Sinergia	ISB	Sensible CI?
Caelyx	0.23	0.44	Muy positivo	SI
SKOV-3, OVARIO (EC50= 6 nM, máx.= 60%)				
Fármaco	Mejor CI	Sinergia	ISB	Sensible CI?
Topotecan	0.65	0.39	positivo	Si/no
camptotecin	0.63	0.38	positivo	Si

Las combinaciones se probaron en tres líneas celulares diferentes como parte de esta colaboración: A549, un modelo de carcinoma de pulmón no micro celular; SKOV-3, un modelo de cáncer de ovario; y SKMEL-28, un modelo de melanoma maligno.

Todas las combinaciones se prepararon de la misma manera para las pruebas, como se ilustra en el anexo 1, el cual me permito poner a consideración del señor examinador. En dicho anexo se reportan tanto el protocolo como las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el ensayo.

En conclusión, me permito manifestar que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y claridad gracias a las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio y a la existencia de las pruebas técnicas de la actividad biológica sinérgica de las combinaciones ahora reclamadas. Así las cosas, solicito de manera atenta se reconozcan los requisitos de patentabilidad y se conceda el privilegio de patente de invención para la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,

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

ANEXO 1

Condiciones del ensayo y procedimientos

Día 1: Preparación celular

Las células se cultivaron en frascos T-175 en medio completo (RPMI-1640, 10% FBS, 1% Penicilina/ Estreptomicina) a 37°C y 5% de CO₂. Las células se removieron del frasco por medio de un tratamiento corto con tripsina al 0.25%. La tripsina se inactivó con los medios y el conteo celular se ajustó apropiadamente. Las células se sembraron, entonces, en placas micro titulantes de caja-384 (35µL) en cantidad de 1500 (A549) ó 3,000 (SKOV-3, SKMEL-28) células/caja, utilizando un dispensador automático programable, 16-24 horas antes de la adición del compuesto, para una exploración general. Las placas de siembra se incubaron (37°C / 5% de CO₂) toda la noche para permitir la recuperación y el re-acoplamiento.

Día 2: Adición del Compuesto

Las placas de dilución se prepararon con 100 µL por caja, de cultivo sin células en medio completo, en placas de caja-384 tratadas con polipropileno. Los compuestos se añadieron a las placas de dilución usando el Mini-Dosificador (adición de 1 µL) para una dilución 1:101 y, en seguida, se mezcló. Para las curvas de respuesta a dosis de agente único, una alícuota de 5 µL, tomada de la placa de dilución, se añadió a las placas de ensayo, para generar la curva de respuesta a dosis punto-11 (volumen final 40 µL). La dilución final fue ~ 1:808 con una concentración total del solvente de ~ 0.1%. Para las matrices de combinación, alícuotas de 4.5 µL, tomadas de las placas de dilución de placas maestras tituladas ortogonalmente, se adicionaron a la misma placa de ensayo para generar la matriz de respuesta a la dosis (volumen final de 44 µL). La dilución final de cada compuesto fue de ~ 1:988 con una concentración total del solvente de ~ 0.2%. Después de la adición del compuesto, las placas se incubaron a 37°C / 5% de CO₂ durante 72 horas.

Día 5: medida de la viabilidad celular

Una solución al 5% del colorante de viabilidad Titulante-Celular-Azul (Promega), en medio completo, se adicionó a las placas de ensayo utilizando un dispensador automático programable o pipeta para caja-384. Se añadió un volumen adecuado para obtener una concentración final del colorante de 2.5%. Las reacciones de viabilidad se incubaron de 4 a 6 horas, dependiendo del tipo celular, a 37°C / 5%

181
181

de CO₂, para permitir la reducción del colorante de viabilidad. Se dejó que las placas se enfriaran a temperatura ambiente por una hora, antes de realizar la lectura de intensidad de fluorescencia a 590 nm después de excitación a 540 nm, en un lector de placas Wallac Victor-V.

Tabla III: Líneas celulares, Medios y reactivos			
	Fuente	Catálogo #	Lote #
Líneas celulares			
A549	ATCC	CCL-185	3449902
SKMEL-28	ATCC	HTB-72	348832
SKOV-3	ATCC	HTB-77	3898710
Medio y Reactivos			
Medio Base: RPMI-1640 ¹	ATCC	30-2001	
Penicilina/Estreptomicina	Cellgro	30-002-CI	30002098
Suero de feto de bovino	Gibco	16000-044	1127751
Trypsina-EDTA (0.25%)	Cellgro	25-053-CI	25053103
L-glutamina	Gibco	25030-CI	11150
Colorante de Viabilidad- Titulante Celular-Azul	Promega	G8081	200719

¹El medio base es suplementario para crear el medio completo: 10% FBS, Penicilina/Estreptomicina (1:100). No es necesario adicionar L-glutamina, si el medio ATCC se utiliza dentro de los tres meses siguientes a su recepción.

Criterios QC

Estado QC de la placa primaria

Los formatos de placa cHTS contienen grupos de cajas de control positivo y negativo interno de placa, que se utilizan para el control de calidad automatizado. El sistema LIM que hace el seguimiento de la recolección de datos, les asigna a todas las placas de ensayo un valor QC automático. Las llamadas automáticas del control de calidad se realizan con base en el factor Z, que se calcula utilizando los controles internos de placa que utilizan un factor Z estándar = $1-3 \frac{(_V_U)}{(V-U)}$, donde V, U son los niveles de control del vehículo promedio (tratado) y los medios (no tratados), y $_V$, $_U$ son los cálculos correspondientes de la desviación estándar. Los umbrales del factor Z se establecen empíricamente para agrupar las placas en tres clases: aceptadas automáticamente ($Z>0.6$), rechazadas automáticamente ($Z<0.4$) y placas indeterminadas que necesitan ser evaluadas visualmente ($0.4<Z<0.6$). Cuando sea necesario, se puede reasignar el estado QC de las placas aceptadas, para rechazar el estado basado en inspecciones visuales de la calidad de la placa, los controles de transferencia u otros criterios QC secundarios. Las placas

rechazadas automáticamente o por inspección visual se excluyen de análisis adicionales y se programan para repetición.

Controles de transferencia

Un compuesto de control positivo (Violeta de Genciana) se incluye en todas las placas maestras. Esto proporciona una inspección visual para que los científicos que hacen la exploración verifiquen la transferencia de compuestos desde las columnas y desde las filas de las placas maestras hacia la placa de ensayo.

QC secundario

El QC secundario incluye inspecciones manuales adicionales de la calidad de los datos que incluyen: inspección visual de la calidad de la placa y de los controles de transferencia, la marcación de picos de datos, y la revisión del comportamiento adecuado de la línea celular de agentes únicos. Las placas con un estado aceptado en el QC primario, que muestran un gradiente de placa inaceptable se ajustan al estado rechazado y se ponen en fila para repetición. Las placas también se inspeccionan visualmente para detectar esporádicas cajas malas, o picos con valores de datos que son muy diferentes de los de sus vecinos inmediatos (dentro de la misma clase de tratamiento). Estos picos de datos se marcan con una bandera en la base de datos y se excluyen de análisis subsiguientes. Finalmente, las matrices de respuesta a dosis que contienen la actividad de agentes únicos, inconsistente con experiencia pasada, se marcarán con estado rechazado y se colocarán en fila para repetición. Los bloques de datos que no alcanzaron el umbral límite se marcaron con una bandera en la base de datos, se excluyeron de análisis subsiguientes y se colocaron en fila para repetición porque es necesario.

Medición de la Actividad Antiproliferativa

La medida del efecto fue la inhibición de la viabilidad celular utilizando un ensayo de viabilidad azul alamar relacionado con el nivel no tratado (vehículo solo). Para niveles U y T, no tratados y tratados, se calculó una inhibición fraccional $I = 1 - T/U$. Los rangos de inhibición desde 0% para el nivel no tratado hasta 100%, cuando $T = 0$.

Cada nivel T tratado se comparó con el nivel medio no tratado $U \pm \sigma U$, determinado para cada placa, encontrando el nivel medio del azul alamar (y su incertidumbre asociada, descrita arriba) entre las cajas de control no tratadas, ordenadas a través de la placa. Aplicando las reglas de la propagación del error estándar a la expresión para I, el error estándar calculado $\sigma I \sim (\sigma U/U)$ raíz cuadrada (1-I).

183
183

Los cálculos del error se incrementaron para explicar las variaciones entre bloques de combinación replicados, también como, una supuesta incertidumbre fraccional mínima de $\sigma_{\min} \sim 3\%$. Así, para la inhibición, el cálculo del error estándar se convierte en $\sigma I \sim \text{raíz cuadrada} \{(\sigma U/U)^2 (1-I) + \sigma_{\text{rep}}^2 + \sigma_{\min}^2\}$.

Medianas y Cálculos del Error

Las medianas se utilizaron más que los promedios para reducir el efecto de valores atípicos ocasionales sobre el consenso. Mientras que las medianas son más robustas en relación con los valores atípicos, son más sensibles al ruido estadístico, produciendo $\sim 30\%$ de desviaciones más grandes. Las desviaciones estándar se calculan a partir de la desviación absoluta de la mediana (MAD), donde para una distribución normal, la desviación de la muestra $\sigma_{\text{dat}} \sim 1.5 \text{ MAD}$. El error estándar para la mediana en sí es entonces $\sigma_{\text{med}} \sim \sigma_{\text{dat}}/\text{raíz cuadrada}(N-1)$, dados N valores de datos.

Curvas de Dosis para Agente Único

La actividad del agente único se caracteriza por ajustarse a una función sigmoideal de la forma $I = I_{\text{max}}/[1+(C/EC50)^\sigma]$, con menor minimización de cuadrados, utilizando un algoritmo simplex cuesta abajo. Aquí, C es la concentración, EC50 es la concentración efectiva a 50% de inhibición y σ es la sigmoidealidad. La incertidumbre de cada parámetro ajustado se calculó a partir del rango sobre el cual el cambio en el chi-cuadrado χ^2 reducido es menor que uno, o menor que el mínimo χ^2 reducido, si ese mínimo excede a uno, para tener en cuenta errores σI subestimados.

Para asegurar una óptima concentración se determinó la EC50 y el nivel de efecto máximo en cada uno de los ensayos de proliferación propuestos. Se utilizaron placas de caja-384, para obtener duplicados de curvas de respuesta a dosis, en diluciones de 12 pasos con una proporción de dosificación $f = 2, 3, \text{ ó } 4$, para cubrir 3-7 órdenes de magnitud.

Selección de Concentraciones Óptimas

Nosotros usamos los datos de la curva de agente único, para definir una serie de diluciones para cada compuesto que va a ser utilizado para la exploración de combinaciones. Utilizando un factor de dilución f de 2, 3, ó 4, dependiendo de la sigmoidealidad de la curva de agente único, escogeremos 5 niveles de dosis con la concentración central próxima a la EC50 ajustada. Para los compuestos con actividad de agente único no detectable, utilizaremos $f = 4$ comenzando con la concentración más alta alcanzable.

184
104

Matrices de Dosis de Combinación y Modelos de Referencia

La exploración cHTS produce matrices de dosis, las cuales contienen todas las combinaciones de pares de dos agentes únicos, en una serie de concentraciones, incluyendo el cero. Cada matriz de dosis contiene copias internas de las curvas de agente único, las cuales se usan como referencia para los efectos de combinación. Las matrices replicadas de dosis se pueden combinar juntas por medio de las medianas de los correspondientes puntos de datos, y cuando las series de concentraciones difieren, se encuentran los valores correspondientes utilizando interpolación bilineal. Los errores estándar se calculan para cada valor de inhibición utilizando las fórmulas arriba descritas. Los efectos de combinación se caracterizaron más rápidamente comparando cada inhibición del punto de datos con la de un modelo de referencia de combinación, que se derivó de las curvas de agente único. Tres modelos se utilizan generalmente: (1) El modelo más alto de agente único IHSA $(CX, CY) = \max (IX, IY)$ es un modelo de referencia simple, donde CX, Y son las concentraciones del compuesto X y Y, y IX, Y son las inhibiciones de los agentes únicos en CX, Y; (2) Independencia de Bliss, IBliss $(CX, CY) = IX + IY - IXIY$ representa la expectativa estadística de inhibidores independientes que compiten; y (3) Aditividad de Loewe, donde ILoewe (CX, CY) es la inhibición que satisface $(CX/ECX) + (CY/ECY) = 1$, y ECX, Y son las concentraciones efectivas en ILoewe para las curvas de agente único. La aditividad de Loewe es la referencia generalmente aceptada para sinergia [4] porque representa la respuesta de combinación generada si X y Y son el mismo compuesto. Tanto IHSA como IBliss se calculan fácilmente a partir de IX, Y, pero la determinación de ILoewe requiere interpolación y encontrar la raíz numérica.

Selección de Combinaciones para Re-prueba 9x9

Para seleccionar las combinaciones oncológicas deseables, para repetir los ensayos utilizando matrices de dosis de alta resolución 9x9, se evaluaron tres importantes consideraciones: (1) sinergia significativa sobre el modelo aditivo; (2) actividad sustancial donde ocurre la sinergia; y (3) cambio suficiente de la potencia. Se utilizó una "Puntuación de Sinergia" de acuerdo con la cual, $S = \log fX \log fY_{Idatos} (Idatos - ILoewe)$, sumados todos los pares de concentraciones de agentes no únicos, y donde $\log fX, Y$ son los logaritmos naturales de los factores de dilución usados para cada agente único. Esta efectividad calcula un volumen entre el medido y las superficies de respuesta aditiva de Loewe, con mayor peso hacia la inhibición alta y corregida para los factores de dilución que varían. Esta puntuación del volumen enfatiza el efecto total de sinergia o el antagónico de la combinación, de esta manera, minimiza los efectos de picos de datos con valores atípicos e identifica combinaciones con una sinergia robusta a

185
185

través de un rango amplio de concentraciones y en niveles de efecto alto. S es positiva para la mayoría de las combinaciones sinérgicas y negativa para el antagonismo. En los casos donde tanto la sinergia como el antagonismo están presentes en concentraciones diferentes, el peso favorece los efectos de los niveles de inhibición alta. Se calculó una incertidumbre σS para cada puntuación de sinergia, con base en los errores medidos para los valores de I_{datos} y la propagación del error estándar. La puntuación de la sinergia y su error se utilizó para definir un punto límite de selección apropiado. Por ejemplo, las combinaciones con $S > 2 \cdot \sigma S$ son significativas a $\sim$ un nivel de confianza del 95%, asumiendo una distribución normal. Así mismo, para asegurar un cambio suficiente de potencia, el exponente de combinación, $CI = (CX/ECX) + (CY/ECY)$ en un nivel de efecto escogido, es suficientemente pequeño para representar una sinergia útil.

Las medidas de CI , observadas in vitro, para combinaciones clínicas usadas actualmente ($CI \sim 0.5-0.7$) se pueden utilizar como una guía para establecer el punto límite.

186
2757(1199)
186

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 500176089-2

IMPORTE OFICIAL DE CAJA : 03 - 53.980
FECHA : JULIO 8 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-124080-00009-0000

Fecha 2008-07-18 15 17 18 Dep 2020 NUECREACIONI
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 14

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CLARKE MORET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79503623	08/07/2008	41,350,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

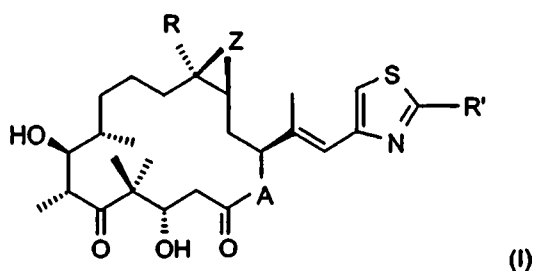
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

107
12

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación caracterizada porque comprende (a) por lo menos un agente antineoplástico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasa I e inhibidores de topoisomerasa II, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, dimetilamino, aminometilo o metiltio, y Z es O, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

2.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque comprende (a) uno o más agentes antineoplásticos que se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasa I e inhibidores topoisomerasa II, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R' es metilo o metiltio, R es

188
188

hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O,

en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables; para uso simultáneo, separado o secuencial.

3.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa I.

4.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa II.

5.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizada porque el agente es un inhibidor de topoisomerasa I seleccionado del grupo de topotecan y PNU-166148.

6.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizada porque el agente antineoplástico es un inhibidor de topoisomerasa II seleccionado del grupo de caelyx, epirubicin y mitoxantrona

7. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 a 6, caracterizada porque el derivado de epotilona es epotilona B.

8.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las

190
190

Compounds of formula I, in which R⁸ means a methyl group, and R^{1a} and R^{1b} together mean a trimethylene group and X means a 2-pyridyl radical;

Compounds of formula I, in which R⁸ means a hydrogen atom, and X means a 2-pyridyl radical;

Compounds of formula I, in which R² means an ethyl group, R^{1a} and R^{1b} together mean a trimethylene group, and X means a 2-pyridyl radical;

Compounds of formula I, in which R⁸ means a hydrogen atom, R² means an ethyl group, and R^{1a} and R^{1b} together mean a trimethylene group;

Compounds of formula I, in which R⁸ means a hydrogen atom, R² means an ethyl group, R^{1a} and R^{1b} together mean a trimethylene group and X means a 2-pyridyl radical.

In the case of an alkyl group, R⁴ and R⁵ primarily mean a methyl group.

The invention relates in particular to the compounds:

(4S, 7R, 8S, 9S, 13 (E or Z), 16S (E)) -4, 8-Dihydroxy-16- (2- (2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl) -1-oxa-5, 5, 7, 9, 13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2, 6-dione

(1 (S or R), 3S (E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) -7, 11-Dihydroxy-3- (2- (2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl) -8, 8, 10, 12, 16-pentamethyl-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-dione

~~191~~
191
(1(R or S), 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) - 7, 11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8, 8, 10, 12, 16-pentamethyl-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-dione

(4S, 7R, 8S, 9S, 13(E or Z), 16S(E)) - 4, 8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5, 5, 9, 13-tetramethyl-cyclohexadec-13-ene-2, 6-dione

(1(S or R), 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8, 8, 12, 16-tetramethyl-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-dione

(1(R or S), 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) - 7, 11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8, 8, 12, 16-tetramethyl-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-dione

(4S, 7R, 8S, 9S, 13(E or Z), 16S(E)) - 4, 8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5, 5-(1, 3-trimethylene)-7, 9, 13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2, 6-dione

(1(S or R), 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8, 8-(1, 3-trimethylene)-10, 12, 16-trimethyl-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-dione

(1(R or S), 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16S) - 7, 11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8, 8-(1, 3-trimethylene)-10, 12, 16-trimethyl-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-dione

192
192

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylene)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylene)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

(1(S or R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(1(R or S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dione

(4S,7R,8S,9S,13(E or Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylene)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-ene-2,6-dione

2.f.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

193
193



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

03-62158

54. TITULO METODOS DE ADMINISTRAR ANALOGOS DE EPOTILONA PARA EL TRATAMIENTO DE
CANCER

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE BRISTOL - MYERS SQUIBB COMPANY

DOMICILIO PRINCETON, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 August 2002 (01.08.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/058700 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/425,
47/12, 47/02, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US02/01813

(22) International Filing Date: 22 January 2002 (22.01.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/264,228 (25 January 2001 (25.01.2001)) US
60/290,006 (11 May 2001 (11.05.2001)) US

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

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

(71) Applicant: BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
[US/US]; P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd.,
Princeton, NJ 08543 (US).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors: BANDYOPADHYAY, Rebanta, 7492 Capri St, Fortage, MI 49003 (US); MALLOY, Timothy, M., 1902 Mainfield Rd., Yardley, PA 19087 (US); PANAGIOT, Andreas, 5 Tindall Trail, West Windsor, NJ 08505 (US); RAGHAVAN, Krishnaswamy, Srinivas, 3 Hickory Ct., Cranbury, NJ 08512 (US); VARIA, Sallash, Amitab, 10 Clarendon Ct., Princeton Junction, NJ 08530 (US).

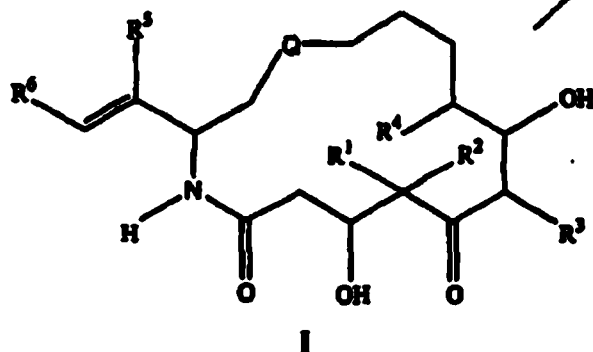
For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(74) Agents: PATEL, Ronn et al.; Bristol-Myers Squibb Co., P.O. Box 4000, Lawrenceville-Princeton Rd., Princeton, NJ 08543 (US).

(54) Title: METHODS OF ADMINISTERING EPOTHILONE ANALOGS FOR THE TREATMENT OF CANCER

(57) Abstract: A process for formulating certain epothilone analogs for parenteral administration is disclosed wherein the analog is dissolved in a mixture of at least 50 % by volume tertiary-butanol in water, the mixture is lyophilized, the resulting lyophilized product is packaged in one vial with a sufficient amount of solvent comprising anhydrous ethanol and a suitable nonionic surfactant in a second vial. All steps are carried out with protection from light. In use, the contents of the second or diluent vial are added to the lyophilized product and mixed to constitute the epothilone analog and the resulting solution is diluted with a suitable diluent to produce a solution for intravenous injection containing the epothilone analog in a concentration of from about 0.1 mg/mL to about 0.9 mg/mL. A preferred surfactant is polyethoxylated castor oil and a preferred diluent is Lactated Ringer's Injection.

WO 02/058700 A1

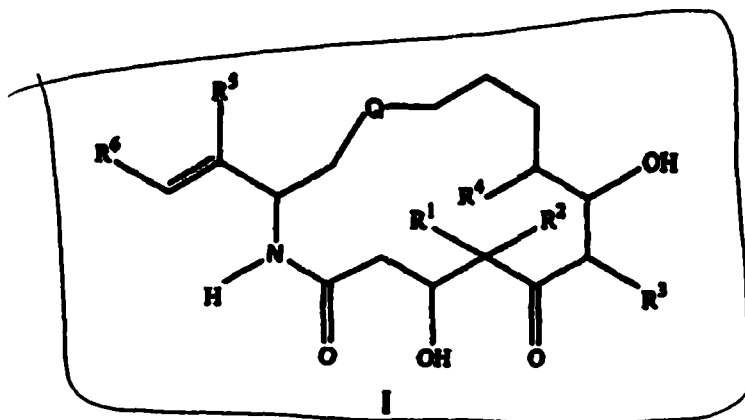


en donde los diferentes símbolos son como se definen más adelante.

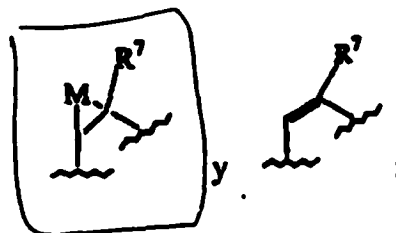
En una incorporación de las formulaciones de la presente invención, el análogo de epotilona se solubiliza inicialmente con una mezcla de butanol terciario y agua y luego se liofiliza bajo condiciones optimizadas. El fármaco liofilizado se reconstituye primero con una mezcla de surfactante de aceite de ricino polietoxilado y etanol anhidro y, a partir de entonces, se diluye con una Inyección Lactada de Ringer a una concentración apropiada para administración.

Descripción Detallada de la Invención

En una incorporación, la presente invención provee una formulación provechosa para la administración de análogos de epotilona representados por la fórmula I:



Tal como se usa en fórmula I y de principio a fin de la especificación, Q se selecciona del grupo conformado por:



M se selecciona del grupo conformado por oxígeno, azufre, NR^8 , y CR^9R^{10} ;

cada $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^7, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}$ y R^{15} se selecciona independientemente del grupo conformado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido y heterociclo, y en donde R^1 y R^2 son alquilo, pueden unirse para formar un cicloalquilo;

R^6 se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, heterociclo y heterociclo sustituido;

R^8 se selecciona del grupo conformado por hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $\text{R}^{11}\text{C}=\text{O}$, $\text{R}^{12}\text{OC}=\text{O}$ y R^{13}SO_2 ; y

cada R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo conformado por hidrógeno, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, heterociclo, hidroxi, $\text{R}^{14}\text{C}=\text{O}$, y $\text{R}^{15}\text{OC}=\text{O}$.

Las siguientes son definiciones de diferentes términos usados aquí para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se emplean a todo lo largo de esta especificación, a menos que se limite en instancias específicas, individualmente o como parte de un grupo más amplio.

El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados de cadena recta o ramificada opcionalmente sustituidos que tienen desde 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente desde 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo opcionalmente sustituidos que tienen desde 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono.

El término "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido, por ejemplo, por uno a cuatro sustituyentes, tales como, halo,

115 114 197
(92)

trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalcoxi, heterociclooxi, oxo, alcanoilo, arilo, ariloxi, aralquilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino disustituido en el cual los dos sustituyentes en el grupo amino se seleccionan de alquilo, arilo, aralquilo, alcanoilamino, aroilamino, aralcanoilamino, alcanoilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanoilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, aralquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltiono, ariltiono, aralquiltiono, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido (*por ejemplo*, SO_2NH_2), sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo (*por ejemplo*, CONH_2), carbamilo sustituido (*por ejemplo*, CONH alquilo, CONH arilo, CONH aralquilo o instancias donde hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados de alquilo, arilo o aralquilo), alcóxicarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino y heterociclos, tales como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares. En donde, como se anotó anteriormente, los sustituyentes mismos se sustituyen adicionalmente, dichos sustituyentes adicionales se seleccionan del grupo conformado por halógeno, alquilo, alcoxi, arilo y aralquilo. Las definiciones dadas aquí para alquilo y alquilo sustituido se aplican asimismo a la porción alquilo de grupos alcoxi.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sistema de anillo" se refiere a un sistema de anillo opcionalmente sustituido que contiene uno a tres anillos y por lo menos un doble enlace carbono a carbono en por lo menos un anillo. Sistemas de anillo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, un arilo o sistema de anillo heterocíclico parcial o completamente insaturado, el cual puede ser opcionalmente sustituido.

El término "arilo" se refiere grupos hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tienen desde aproximadamente 6 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la porción del anillo, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales

216 115 198
198

pueden ser sustituidos.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo enlazado a una entidad más amplia a través de un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo bencilo.

El término "arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido, por ejemplo, por uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido, halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquilo, heterociclo, alcanoilo, alcanoilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aralquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, alcóxicarbonilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, sulfonamido, arilo y similares. El sustituyente puede sustituirse adicionalmente por uno o más miembros seleccionados del grupo conformado por halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, alquilo sustituido, arilo sustituido y aralquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a sistemas de anillo hidrocarburo cíclico saturado opcionalmente sustituido, preferiblemente que contienen 1 a 3 anillos y 3 a 7 carbonos por anillo, el cual puede fusionarse adicionalmente con un anillo C₃-C₇ carbocíclico insaturado. Grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, cicloundecilo, y adamantilo. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más grupos alquilo como se describe más arriba, o uno o más de los grupos descritos más arriba como sustituyentes para grupos alquilo.

Los términos "heterocicl", "heterocíclico" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico aromático o no aromático insaturado, parcialmente saturado, o completamente saturado, opcionalmente sustituido, por ejemplo, el cual es un sistema de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 7 a 11 miembros, que tiene por lo menos un heteroátomo en por lo menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de átomos de

LD0284 (PCT)

117 116 199
199

nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser además opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden ser también opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono.

Grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrotiopiranil sulfona, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil sulfóxido, tiomorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo, y triazolilo, y similares.

Grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,1-b]piridinil] o furo[2,3-b]piridinil), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinil), benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopiranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopiranilo, dihydrobenzotiopiranil sulfona, dihydrobenzopiranilo, indolinilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo, tienotienilo, y similares.

Sustituyentes ejemplares para los términos "sistema de anillo", "heterocicl", "heterocíclico" y "heterociclo" incluyen uno o más grupos

sustituyentes como se describe más arriba para alquilo sustituido o arilo sustituido, y heterociclos más pequeños, tales como, epóxidos, aziridinas y similares.

El término "alcanoilo" se refiere a -C(O)-alquilo.

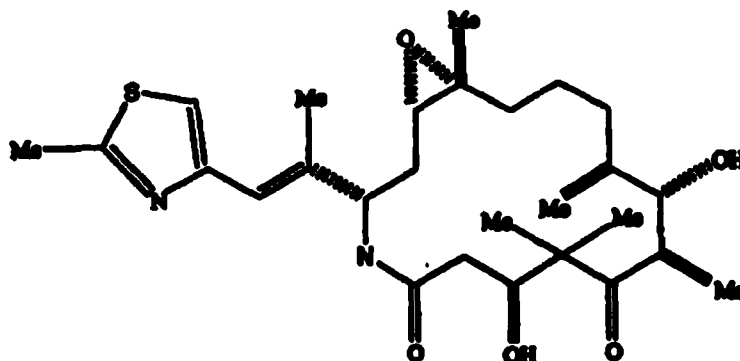
El término "alcanoilo sustituido" se refiere a alquilo -C(O)-sustituido.

El término "heteroátomos" incluirá oxígeno, azufre y nitrógeno.

Los compuestos representados por la fórmula I forman sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichas sales incluyen aquellas formadas con cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido metanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido azufreico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico y varios más como se reconocen por aquellas personas de habilidades ordinarias en el arte de la preparación farmacéutica de compuestos. Dichas sales se forman haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula I en una cantidad equivalente del ácido en un medio en el cual la sal se precipita o en un medio acuoso seguido por evaporación.

Además, pueden formarse "zwitterions" [compuestos con cargas positivas y negativas en solución] ("sales internas") y se incluyen en el término sales como se emplea aquí.

Un análogo de epotilona particularmente preferido en los representados por la fórmula I es [1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-7-oxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona representada por la fórmula II:



II

Los compuestos representados por las fórmulas I y II más arriba, también mencionados aquí como "los compuestos de epotilona de la invención", y su preparación se describen en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serie No. 09/170,582, presentada el 13 de octubre de 1998, y Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 09/280,191, presentada el 29 de marzo de 1999, cuya divulgación se incorpora aquí por referencia. Los compuestos representados por las fórmulas I y II más arriba pueden existir como isómeros ópticos múltiples, geométricos, y estereoisómeros. Aunque los compuestos mostrados aquí se describen para una orientación óptica, en la presente invención se encuentran incluidos todos los isómeros y sus mezclas.

Los compuestos representados por las fórmulas I y II más arriba son agentes estabilizadores de microtúbulos. Por consiguiente, son útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres y otras enfermedades proliferativas incluyendo, pero no limitadas a, las siguientes:

carcinoma, incluyendo el de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;

tumores hematopoiéticos de línea linfoide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma distinto del de Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett;

tumores hematopoiéticos de línea mieloide, incluyendo leucemias

LD0284 (PCT)

Los compuestos representados por las fórmulas I y II, como moduladores de apoptosis, serán útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades humanas con aberraciones en apoptosis incluyendo, pero no limitadas a, cáncer y lesiones precancerosas, enfermedades relacionadas con respuesta inmune, infecciones virales, enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético y enfermedad renal.

Cada uno de los compuestos representados por las fórmulas I y II pueden formularse o co-administrarse igualmente con otros agentes terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular en administrar terapias asociadas con las condiciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, cada uno de los compuestos de fórmulas I y II puede formularse con agentes para prevenir náuseas, hipersensibilidad, e irritación gástrica, tales como anti-eméticos, y antihistaminas H₁ y H₂. Los agentes terapéuticos mencionados, cuando se emplean en combinación con el compuesto de fórmulas I o II, pueden usarse en aquellas cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference (PDR) [Libro de Fármacos de Prescripción y sus Indicaciones de Empleo] como se determina por lo demás por una persona de habilidades ordinarias en el arte.

Adicionalmente, los compuestos de fórmulas I o II pueden administrarse en combinación con otros agentes anti-cáncer y citotóxicos y tratamientos útiles en el tratamiento de cáncer u otras enfermedades proliferativas.

Especialmente útiles son combinaciones de fármacos anti-cáncer y citotóxicos en donde el segundo fármaco elegido actúa en una manera diferente o fase diferente del ciclo celular, *por ejemplo*, fase S, que los presentes compuestos de fórmula I y II que ejercen sus efectos en la fase G₂-M. Clases de ejemplos de agentes anti-cáncer y citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, alquil sulfonatos, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos; antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomycin, y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes

LD0284 (PCT)

hormonales, tales como glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante, acetato de octreotide; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos tales como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®); productos derivados de plantas, tales como alcaloides vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y agentes varios tales como, hidroxurea, procarbazona, mitotane, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; y otros agentes usados como agentes anti-cáncer y citotóxicos tales como modificadores de respuesta biológica, factores de crecimiento; moduladores inmunes, y anticuerpos monoclonales. Los compuestos representados por las fórmulas I y II pueden emplearse asimismo en conjunción con terapia de radiación.

Ejemplos representativos de estas clases de agentes anti-cáncer y citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, mecloretamina clorhidrato, ciclofosfamida, clorambucil, melfalan, ifosfamida, busulfan, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, tiotepa, dacarbazina, metotrexato, tioguanina, mercaptopurina, fludarabina, pentastatina, cladribina, citarabina, fluorouracil, doxorubicina clorhidrato, daunorubicina, idarubicina, bleomicina sulfato, mitomicina C, actinomicina D, safracinas, saframincinas, quinocarcinas, discodermolidas, vincristina, vinblastina, vinorelbina tartrato, etopósido, tenipósido, paclitaxel, tamoxifén, estramustina, estramustina sodio fosfato, flutamida, buserelina, leuprolida, pteridinas, diynesas, levamizol, aflacon, interferón, interleucinas, aldesleucina, filgrastim, sargramostim, rituximab, BCG, tretinoína, irinotecán clorhidrato, betametasona, gemcitabina clorhidrato, altretamina, y topotecan y cualesquiera análogos o sus derivados.

Miembros preferidos de estas clases incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C,

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES2020
Bogotá, D.C.,Abogado
/ JIMENA ESCOBAR URIBE

ASUNTO	Radicación	04124080
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	022 12859
	Folios	

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Sol. Internacional

PCT/EP03/05988

Fecha de Presentación Internal.

06-06-2003.

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:

Documentos estudiadosDescripción:

Folios: 5 a 41 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones:Folios: 42 a 48 (como se radicó inicialmente)
Folios: 187 a 189 Modificado.Prioridad:Folio 1 (10-06-2002, US60/387,025).
(27-08-2002, US60/406,238).
(27-08-2002, US60/406,239).
(08-01-2003, US60/438,677).
(08-01-2003, US60/438,676).

Respuesta del solicitante Folios: 176 a 185

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio de los folios

Objeto de la invención

Exp 2004 124080

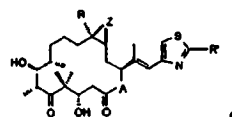
- Título de la solicitud: Combinaciones que comprenden epotilonas y sus usos farmacéuticos.

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

Combinaciones que comprenden epotilonas.

Reivindicaciones 1- 8 : Una combinación caracterizada porque comprende:

- (a) por lo menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II y



- (b) un derivado de epotilona de la fórmula I.

Reivindicación 9 : Una composición farmacéutica que comprende dicha combinación

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proveer combinaciones alternativas de derivados de epotilonas con otros activos para el tratamiento del cáncer.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinaciones y/o composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de epotilonas de fórmula I y por lo menos un agente antineoplásico seleccionado de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K45/06; A61K39/395, A61K31/426; A61K31/427; A61P35/00.

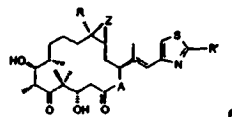
De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El capítulo reivindicatorio carece de concisión por las siguientes razones:

Si observamos la reivindicación 1 y sus dependientes 2-4 en donde se reclama : Una combinación caracterizada porque comprende:

- (a) por lo menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II y



- (b) un derivado de epotilona de la fórmula I.

- Cuando se utiliza el término "comprende" no se delimita de manera adecuada, ya que deja abierta la posibilidad de que dicha combinación base pueda tener otros tipos de ingredientes adicionales (entre ellos otro tipo de ingredientes activos) . Por lo tanto dicho término no es preciso.

- Cuando se utiliza la frase " por lo menos un agente antineoplásico..... Inhibidores de topoisomerasa I e inhibidores de topoisomerasa II" . No define el alcance de la invención , ya que existen múltiples posibilidades de combinaciones

farmacéuticas obtenidas de la combinación de "los compuestos derivados de epotilona de la fórmula I con estos agentes.

Si observamos los datos aportados por el solicitante como prueba del sinergismo, dicha sinergia se ha demostrado solo para algunas combinaciones específicas. Sin embargo la Sinergia, es una de las características impredecibles de una mezcla, que se producen en determinadas condiciones (por ejemplo, en una cantidad determinada de los componentes individuales) que deben ser probados por los resultados experimentales adecuados para cada mezcla individual.

Si tenemos en cuenta que hay muchos compuestos conocidos como inhibidores de la topoisomerasa I y II, no se puede esperar que la actividad demostrada (en este caso por las combinaciones específicas de camptotecina-epotilonaB y topotecan-epotilonaB) pueda soportar todos las posibles combinaciones que implican la denominación genérica " inhibidores de la topoisomerasa I y II) . Además la camptotecina y el topotecan corresponden solo al grupo de inhibidores de la topoisomerasa I . Por lo tanto tampoco hay soporte para los correspondientes inhibidores de la topoisomerasa II.

Ahora encontramos también dentro de los datos experimentales que se toman como inhibidores de la topoisomerasa los medicamentos " Caelyx" y "Epirubicin" . "El caelyx" que corresponde a (Clorhidrato de doxorubicina) y la epirubicina son antibióticos de antraciclina citotóxico que no esta dentro de la gama de los inhibidores de la topoisomerasa. Compuestos que están también incluidos dentro de la reivindicación 6.

Dentro de la reivindicación 6 también se encuentra el compuesto mitoxantrona el cual también pertenece a la familia de la doxorubicina y no a la familia de los inhibidores de la topoisomerasa II.

Por tal motivo se le requiere al solicitante ajustar su capítulo reivindicatorio de acuerdo al verdadero alcance de la invención .

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 10-06- 2002, 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	CA2360952	EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS	17-08-2000
D2	WO99/02514	EPOTHILONE DERIVATIVES	21-01-1999
D3	CO 03 062158	METODOS PARA ADMINISTRAR ANALOGOS DE EPOTILONA PARA TRATAMIENTO DE CANCER	

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

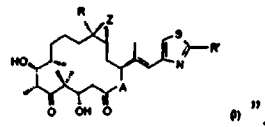
207 206

Novedad (artículo 16 D486)

Respecto a la solicitud en estudio :

La reivindicación 1 "Combinación caracterizada porque comprende:

- (a) Por lo menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II y

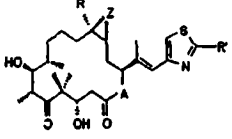
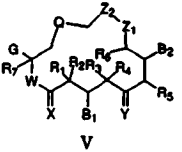
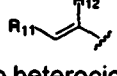


- (b) Un derivado de epotilona de la fórmula I.

Respecto al estado de la técnica:

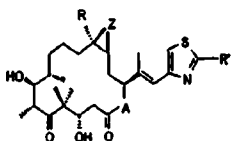
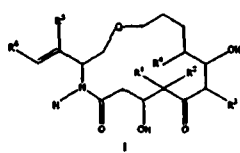
Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra:

D2 (Folios 154-166) , enseña combinaciones de derivados de epotilonas con otros agentes anticáncer o citotóxicos.

SOLICITUD	D2
- Una combinación farmacéutica que compende: a) Por lo menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II. y b) Un derivado de epotilona de la fórmula I.  En donde: R es hidrogeno o alquilo inferior. Z es Oxígeno . A es NR_N donde R_N es hidrógeno o alquilo. R' es metilo .	- Una combinación que comprende: a) Un inhibidor de la topoisomerasa I y II. b) Un derivado de epotilona de fórmula  En donde: Q es  en donde R8 es hidrógeno o alquilo. W es NR₁₅ y R₁₅ es hidrógeno o alquilo. G es un grupo :  . Donde R₁₂ es alquilo, R₁₁ es un grupo heterocíclico (tiazolil) sustituido por un grupo alquilo. Y y X son oxígeno. B₁ y B₂ son OR₂₄ y R₂₄ es hidrógeno. R₃,R₄, R₅,y R₆ son alquilo. Z₁ y Z₂ es CH₂. R₁, R₂ y R₇ son hidrógeno Incluyendo todos los isómeros y sus posibles mezclas.

208

D3 folios (193 a 203) enseña derivados de epotilona en combinación con agentes citotóxicos.

SOLICITUD	D3
- Una combinación farmacéutica que comprende: a) Por lo menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II.y b) Un derivado de epotilona de la fórmula I.  En donde : R es hidrogeno o alquilo inferior. Z es Oxígeno . A es NR_N donde R_N es hidrógeno o alquilo. R'es metilo .	- Una combinación que comprende: a) Un inhibidor de la topoisomerasa II (etoposido, tenoposido) , topoisomeras I (clorhidrato de irinotecano, topotecan) b) Un derivado de epotilona de fórmula  En donde: Q es  en donde R7 es hidrógeno o alquilo. M es Oxígeno. R6 es un grupo heterociclico (tiazolil) sustituido por un grupo alquilo. R1, R2, R3, R4 y R5 son alquilo.

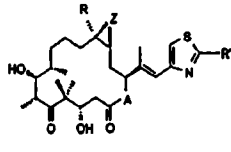
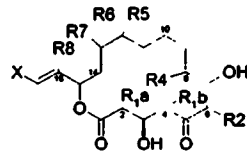
Que D2 (folios 164 y 165 reivindicación 1, pág. 61-62) y D3 (folios195 a 200, definición de los compuestos de fórmula I y folios 202 y 203 , combinaciones de dichos compuestos con otros agentes como inhibidores de la topoisomerasa, etoposido, teniposido, irotecan y topotecan) ya divulgan combinaciones reclamadas en la solicitud, tal como se expone en el cuadro comparativo. En consecuencia, las combinaciones reclamadas y ya divulgados, así como las composiciones farmacéuticas que las contienen no son nuevas.

Nivel inventivo (artículo18 D486)

Para las reivindicaciones 1-9

D1 (Folios 148 a 153 y Folio 190 a 192) enseña derivados de epotilona, caracterizados por estar combinados con otras sustancias aplicables en la terapia del tratamiento de tumores con las que crea un efecto aditivo o sinérgico.

SOLICITUD	Documento D1
- Una combinación farmacéutica que comprende: a) Por lo menos un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste de inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de la topoisomerasa II. y	- Una combinación farmacéutica que comprende : a) derivados de topoisomerasa DNA como: topoisomerasa I camptotecina, topotectan topoisomerasa II etoposid, teniposid. Y

b) Un derivado de epotilona de la fórmula I.  En donde : R es hidrogeno o alquilo inferior. Z es Oxígeno . A es Oxígeno R' es metilo .	b) Un derivado de epotilona de la fórmula  En donde: R5 es hidrógeno o alquilo C1-C10. R6 y R7 juntos son oxígeno. R2, R4, R1a y R1b son metilo. R8 es un grupo metilo. X es un radical piridilo. Cuando R2 y R8 son metilo. Incluyendo todos los posibles estereoisómeros.
---	---

El documento del estado de la técnica más cercano es D1.

La solicitud se diferencia de D1 en el tipo de epotilona utilizado (por ejemplo epotilona A, epotilona B) .

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a las combinaciones reclamadas en esta solicitud ya que no parecen presentar un mayor actividad sinérgica en comparación con las combinaciones divulgadas en el estado de la técnica más cercano.

Al revisar los datos experimentales aportados por el solicitante (folios 178-185) encontramos que cuando se combinan el topotecan y el camptotecin (inhibidores de la topoisomerasa I) con la epotilina B (patupilona) se evidencia el sinergismo. Sin embargo no hay evidencia técnica que permita establecer de que estas combinaciones presenten un mejor efecto sinérgico que las ya divulgadas en D1 donde se conoce que derivados de epotilona similares a los reclamados en la actual solicitud también poseen efecto aditivo o sinérgico cuando se combinan con otros agentes anticancerígenos como los inhibidores de la topoisomera (topotecan y camptotecin) .

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es proporcionar una combinación alternativa de derivados de epotilona con inhibidores de la topoisomerasa para el tratamiento del cáncer.

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D1) hubiera sugerido sin mucho esfuerzo de su parte variar la naturaleza de la epotilona acuerdo a las mismas enseñanzas de D1 (Ver reivindicación 1 donde por la variación de sustituyentes se obtienen diferentes derivados de epotilona) para obtener más combinaciones con la misma actividad .

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en las reivindicaciones 1-9 es obvia y no tiene Nivel Inventivo.

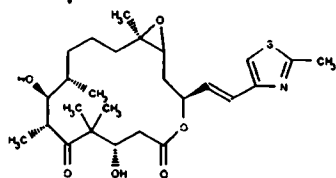
Respuesta a los argumentos del solicitante:

En atención a los argumentos expuestos por el solicitante se aclara lo siguiente:

- Se aceptan las observaciones realizadas por el solicitante en el numeral 1 de los folios 176-177.
- Se aceptan los argumentos presentados por el solicitante en cuanto a la claridad de la solicitud del numeral 2 (2.1) . Sin embargo la solicitud en su último capítulo reivindicatorio sigue presentando deficiencias por claridad y concisión tal y como se expone en el análisis de las reivindicaciones de los folios (205 a 206) , las cuales deben ser subsanadas.
- El solicitante acepta los requerimientos de unidad de invención presentados por este Despacho.
- En cuanto a la novedad el solicitante argumenta que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio los documentos D1 y D2 no afectan la novedad de la solicitud.

En cuanto a este punto se difiere del solicitante ya que el documento D2 sigue afectando la novedad de la solicitud para aquellos compuestos de derivados de epotilona de fórmula I , donde A se define como NR_N , tal y como se demuestra en el análisis de patentabilidad . Adicionalmente se realizó una nueva búsqueda encontrándose el documento D3 el cual también afecta la novedad de la solicitud cuando también A se define como NR_N.

En cuanto al documento D1 , no afecta la novedad de la solicitud ya que excluye dentro de su alcance los compuestos como la epotilona A y B , pero sigue afectando la solicitud en cuanto al nivel inventivo. Dicho documento divulga que compuestos derivados de epotilona (muy similares estructuralmente a los reclamados en la actual solicitud, Ver folios 190-192) como por ejemplo el compuesto específico



(1S ó R), 3S(E), 7S, 10R, 11S, 12S, 16R) - 7, 11-
dihidroxi-3-(2-(2-metil-4-tiazolil)etenil)-8, 8, 10, 12, 16-
pentametil-4, 17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5, 9-diona (folio 190), se

pueden combinar con otros agentes anticancerígenos para lograr un efecto aditivo o sinérgico : entre ellos los inhibidores de la topoisomerasa (entre ellos la camptotecina y el topotecan) (Ver folio 149 y folio 150) . No hay evidencia técnica que permita establecer que por la sustitución de una epotilona por otra el efecto sinérgico ya anticipado sea mejorado.

Por lo tanto el último capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante no cumple con los requisitos de patentabilidad.

Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CA2360952	1-9	Nivel inventivo
D2	WO9902514	1-6,8,9	Novedad
D3	CO-03062158	1-6,8,9	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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 3820	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--