

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	12-49620- -6	FECHA:	2014-01-14 09:43:31
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	10
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto: Radicación: 12-49620- -6
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 215
 Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/046684				
Fecha de Presentación Internacional	25/08/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicación 12-049620-00000	23/Marzo/2012
Figuras:	Radicación 12-049620-00000	23/Marzo/2012
Reivindicaciones:	Radicación 12-049620-00000	23/Marzo/2012
	Radicación 12-049620-00005	21/Marzo/2013
Oposición	Radicación 12-049620-00003	13/Diciembre/2012 Lafrancol S.A.S
Prioridad:	US 61/236813	25/Agosto/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las

cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19 del capítulo reivindicatorio.

Título de la solicitud: “Terapia de combinación con composiciones de nanopartículas de taxano e inhibidores de Hedgehog”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar terapias de combinación efectivas para el tratamiento del cáncer pancreático.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación que comprende nanopartículas que comprenden paclitaxel y albúmina y una cantidad efectiva de un inhibidor de Hedgehog para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático, carcinoma pancreático adenoescamoso, epidermoide, de células gigantes y metastásico avanzado.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/337 // 31/.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de las reivindicaciones 5 a 10 y 16 a 19, aunque están encabezadas como una combinación hacen referencia a un método terapéutico para el tratamiento del cáncer que comprende la administración de una o más composiciones, por lo cual no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque hace referencia a un método terapéutico, por lo cual se sugiere a la Solicitante hacer la corrección necesaria enfocando el mismo hacia una composición o kit de partes de las composiciones de nanopartículas y de un inhibidor de Hedgehog.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara toda vez que define una combinación haciendo referencia a un método de tratamiento, se sugiere a la Solicitante hacer la corrección necesaria enfocando el objeto de la invención hacia una composición que comprende la combinación de las nanopartículas de paclitaxel y del inhibidor de Hedgehog o hacia un kit de partes de las composiciones de nanopartículas de paclitaxel y de un inhibidor de Hedgehog.

La reivindicación 2 no es clara porque hacen referencia a la inhibición de la actividad de una proteína, que es un resultado a alcanzar y no permite definir los fármacos de la combinación, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la Solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características estructurales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras porque hacen referencia al código de un fármaco inhibidor de Hedgehog; se recomienda a la Solicitante emplear la

nomenclatura IUPAC o la estructura del mismo para definir sin ambigüedad las combinaciones de la invención.

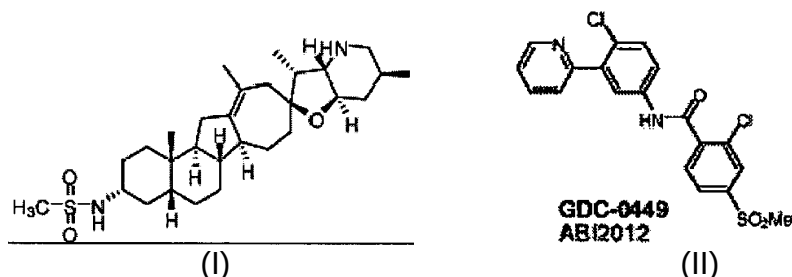
Las reivindicaciones 11 a 15 no son claras toda vez que no definen los elementos de la composición, es decir, los agentes activos, excipientes, rango de concentración o proporción en la misma y propiedades físicas de las nanopartículas.

Descripción (Art 28 D 486)

Las estructuras químicas de las tablas 4 y 5 (folios 105 a 122) no son claras toda vez que carecen de resolución, se sugiere a la Solicitante adjuntar nuevamente dichos folios.

La descripción no divulga las estructuras químicas o nombre IUPAC de los inhibidores de Hedgehog identificados con los códigos: XL139 y LDE225. Se sugiere a la Solicitante completar los datos de la tabla 3 (folios 69 y 70).

La descripción únicamente divulga el efecto de la combinación de las nanopartículas que comprenden paclitaxel y los inhibidores de Hedgehog identificados con los códigos: IPI926 (fórmula I), ABI2012 o GDC449 (fórmula II), ABI1914, ABI2086, ABI2099, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 y ABI1C7, por lo que el efecto técnico de la invención, es decir, el efecto sorprendente en el control del tumor primario no se encuentra sustentado para las combinaciones de paclitaxel y los inhibidores de Hedgehog identificados con los códigos: XL139, IPI609 y LDE225; por tanto la combinación farmacéutica de la invención carece de sustento para dichas combinaciones, toda vez que no se pueden extrapolar los datos de actividad biológica reportados para una combinación concreta a una serie de combinaciones.



Asimismo, no se encuentra sustento para la combinación farmacéutica que comprende: nanopartículas de paclitaxel, inhibidores de Hedgehog y gemcitabina, toda vez que el ejemplo 2 del capítulo descriptivo únicamente establece la actividad biológica de la combinación de las nanopartículas de paclitaxel (10-200mg/Kg semanalmente, 10-180mg/Kg cada cuatro días, 10-30mg/Kg diariamente o 30mg/Kg cada tres semanas) y gemcitabina (100mg/Kg). Por tanto, dicha combinación farmacéutica carece de sustento en la divulgación inicial.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a seis (6) grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por la relación estructural de los compuestos inhibidores de Hedgehog y comprenden las siguientes características esenciales:

1er grupo inventivo: Combinación farmacéutica que comprende nanopartículas de paclitaxel y los inhibidores de Hedgehog ciclopamina e IPI926.

2do grupo inventivo: Combinación farmacéutica que comprende nanopartículas de paclitaxel y los inhibidores de Hedgehog ABI2012, ABI1914, ABI2086, ABI2099, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 y ABI1C7.

3er grupo inventivo: Combinación farmacéutica que comprende nanopartículas de paclitaxel y el inhibidor de Hedgehog LDE225.

4to grupo inventivo: Combinación farmacéutica que comprende nanopartículas de paclitaxel, los inhibidores de Hedgehog ciclopamina e IPI926 y gemcitabina.

5to grupo inventivo: Combinación farmacéutica que comprende nanopartículas de paclitaxel y los inhibidores de Hedgehog ABI2012, ABI1914, ABI2086, ABI2099, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 y ABI1C7 y gemcitabina.

6to grupo inventivo: Combinación farmacéutica que comprende nanopartículas de paclitaxel, el inhibidor de Hedgehog LDE225 y gemcitabina.

Se le sugiere al solicitante restringir la materia a patentar al grupo inventivo de las combinaciones que ha sido sintetizado ó probado, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. El solicitante también puede realizar una o más solicitudes divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafrancol S.A.S.

Afirma el opositor que las combinaciones y composiciones de la solicitud de patente son conocidas en la industria farmacéutica y que carecen de novedad y de nivel inventivo toda vez que las moléculas gemcitabina, docetaxel y paclitaxel se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico farmacéutico. Señala, la opositora que dichas moléculas ostentaron beneficios patentarios y las mismas se encuentran plenamente referenciadas e identificadas, por lo cual sus usos y aplicaciones son de dominio público.

Finaliza la solicitante señalando que la solicitud reivindica métodos de tratamiento, los cuales no se consideran invenciones, por cuanto no son susceptibles de aplicación industrial.

El Señor Opositor adjunta como antecedentes las copias de las monografías consignadas en "The Merck Index" de las moléculas gemcitabina, docetaxel y paclitaxel.

Respuestas de la Solicitante

La Solicitante modifica el capítulo reivindicatorio de la solicitud eliminando las cláusulas que reclaman un método de tratamiento y reorientado el capítulo hacia una combinación que comprende nanopartículas de paclitaxel y un inhibidor de

Hedgehog. Estas modificaciones fueron aceptadas toda vez que la descripción presentada inicialmente incluye como modalidades de la invención composiciones y combinaciones que comprenden una composición de nanopartículas de paclitaxel y un inhibidor de Hedgehog.

Respuesta del Examinador Técnico

Las monografías consignadas en “The Merck Index” de las moléculas gemcitabina, docetaxel y paclitaxel enseñan las patentes de las moléculas, por ejemplo GB2136425 para la gemcitabina, sin embargo, dichos documentos no divulgan una combinación farmacéutica que incluya nanopartículas de paclitaxel, un inhibidor de Hedgehog y opcionalmente gemcitabina.

Los documentos presentados en la oposición no desvirtúan la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual no se considerarán dentro del análisis de patentabilidad.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: agosto 25 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud.

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2007281040	“Combination therapy of hedgehog inhibitors, radiation and chemotherapeutic agents”	06/Diciembre/2007
D2	US2007116761	“Novel formulations of pharmacological agents, methods for the preparation thereof and methods for the use thereof”	24/Mayo/2007
D3	US2009123932	“Quantitative test to detect disease progression markers of epithelial ovarian cancer patients”	14/Mayo/2009

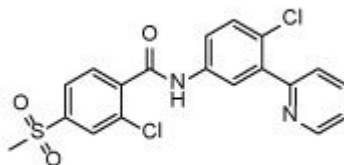
El documento D1¹ divulga una combinación que incluye un inhibidor de Hedgehog con un agente quimioterapéutico y/o radioterapia para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, Párr. [0007]). Donde dichos inhibidores de Hedgehog son seleccionados de alcaloides esteroidales (Pág. 8, Párr. [0096]), específicamente ciclopamina de fórmula (IX) y jervina (X) (Pág. 11, Párr. [0123 -0124]). D1 enseña una combinación de un inhibidor de Hedgehog y el inhibidor de estabilización de microtúbulos paclitaxel que incrementa la actividad antitumoral del inhibidor de Hedgehog (Pág. 12, Párr. [0128]). Otros agentes quimioterapéuticos para combinar con un inhibidor de Hedgehog divulgados en D1 son cisplatino y gemcitabina (Pág. 12, Párr. [0129-0130]). El ejemplo 8 divulga el efecto sinérgico en la inducción de apoptosis y en la disminución de la capacidad clonogénica de células PcCa-2 tratadas con la combinación de ciclopamina (4μM) + taxol (1.7nM) en comparación con los tratamientos individuales (Pág. 14, Párr. [0150-0151]).

El documento D2² divulga una composición de nanopartículas poliméricas de taxol

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2007281040A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20071206&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP
2 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?>

(diámetro menor a 200nm) que incorporan albumina humana como agente estabilizante y no requieren la adición de agentes surfactantes como cremophor o polisorbato 80 (Pág. 5 a 6, Párr. [0048-0052]).

El documento D3³ enseña un método de estratificación de un paciente con cáncer de ovario que comprende detectar los niveles de los marcadores BTF4, GCS y HLA-DRbeta1, comparar dichos niveles frente a controles sanos, estratificar el subtipo de cáncer de ovario y seleccionar un tipo de tratamiento de acuerdo con los niveles de expresión de dichos marcadores (Pág. 2, Párr. [0012-0020]). D3 divulga como tratamiento agresivo para los pacientes clasificados en el grupo de recaída dentro de 18 meses la combinación de docetaxel, perifosina y un inhibidor de Hedgehog (GDC0449, fórmula III) como terapia de mantenimiento para pacientes en segunda o tercera remisión completa (Pág.11, Párr. [0107]).



(III)

Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)

Frente a D1 y D2

La reivindicación 1 consiste en una combinación que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina, y un inhibidor de Hedgehog.

Características esenciales	D1	D2
Una combinación que comprende:	Una combinación que comprende:	Una composición que comprende:
nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina	Taxol (Pág. 1, Párr. [0007]).	nanopartículas de taxol (diámetro menor a 200nm) que incorporan albumina humana como agente estabilizante (Pág. 5 a 6, Párr. [0048-0052]).
un inhibidor de Hedgehog	un inhibidor de Hedgehog, específicamente ciclopamina de fórmula (IX) y jervina (X) (Pág. 11, Párr. [0123 -0124])	No menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D1 divulga una combinación que incluye un inhibidor de Hedgehog, específicamente ciclopamina de fórmula (IX) y jervina (X) (Pág. 11, Párr. [0123 -0124]), junto con paclitaxel para el tratamiento del cáncer (Pág. 1, Párr. [0007]). Específicamente, el ejemplo 8 divulga el efecto sinérgico en la inducción de apoptosis y en la disminución de la capacidad clonogénica de células PaCa-2 tratadas con la combinación de ciclopamina (4μM) +

CC=US&NR=2007116761A1&KC=A1&FT=
D&ND=3&date=20070524&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP
3 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009123932A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20090514&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)
CC=US&NR=2009123932A1&KC=A1&FT=
D&ND=3&date=20090514&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

taxol (1.7nM) en comparación con los tratamientos individuales (Pág. 14, Párr. [0150-0151]).

Por su parte, el documento D2 divulga una composición de nanopartículas poliméricas de taxol (diámetro menor a 200nm) que incorporan albumina humana como agente estabilizante y no requieren la adición de agentes surfactantes como cremophor o polisorbato 80 (Pág. 5 a 6, Párr. [0048-0052]).

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D1 consisten en que D1 no divulga el uso del taxano en una composición del tipo nanopartícula.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que D2 no enseña la combinación del taxano con un inhibidor de Hedgehog.

El efecto que se logra por el hecho de combinar nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina, y un inhibidor de Hedgehog es obtener un tratamiento antitumoral efectivo para el tratamiento del cáncer pancreático.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la combinación sinérgica de un inhibidor de Hedgehog (ciclopamina) y taxol (Pág. 14, Párr. [0150-0151]) divulgada en D1 incorporando una composición de nanopartículas del mismo fármaco estabilizada con albumina divulgada en la composición de D2, para obtener una combinación con actividad citotóxica y antitumoral sinérgica para el tratamiento del cáncer pancreático.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada contaba con la sugerencia o motivación razonable para modificar la combinación de un inhibidor de Hedgehog (ciclopamina) y taxol (Pág. 14, Párr. [0150-0151]) divulgada en D1 incorporando una composición de nanopartículas del mismo fármaco estabilizada con albumina divulgada en la composición de D2, toda vez que D1 enseña claramente el efecto sinérgico en la inducción de apoptosis y en la disminución de la capacidad clonogénica de células tumorales de cáncer de páncreas tratadas con la combinación de ciclopamina + taxol (Pág. 14, Párr. [0150-0151]) y D2 divulga la actividad antitumoral comparable de la composición de nanopartículas de taxol y albumina humana frente al polvo reconstituido de taxol convencional, por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) y puesto que las reivindicaciones 2 a 4 y 11 a 15 no incorporan elementos esenciales que la hagan inventiva, dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el citado requisito.

Frente a D2 y D3

La reivindicación 1 consiste en una combinación que comprende nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina, y un inhibidor de Hedgehog.

Características esenciales	D3	D2
Una combinación que comprende:	Una combinación que comprende:	Una composición que comprende:
nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina	Docetaxel (Pág.11, Párr. [0107]).	nanopartículas de taxol (diámetro menor a 200nm) que incorporan albumina humana como agente estabilizante (Pág. 5 a 6, Párr. [0048-0052]).
un inhibidor de Hedgehog	un inhibidor de Hedgehog, específicamente GDC0449 (Pág.11, Párr. [0107]).	No menciona
	un fármaco inhibidor de Akt (perifosina)	

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D3 divulga una combinación de docetaxel, perifosina y un inhibidor de Hedgehog (GDC0449) como tratamiento agresivo para los pacientes con cáncer de ovario clasificados de acuerdo con los niveles de los marcadores BTF4, GCS y HLA-DRbeta1 en el grupo de recaída dentro de 18 meses (Pág.11, Párr. [0107]).

Por su parte, el documento D2 divulga una composición de nanopartículas poliméricas de taxol (diámetro menor a 200nm) que incorporan albumina humana como agente estabilizante y no requieren la adición de agentes surfactantes como cremophor o polisorbato 80 (Pág. 5 a 6, Párr. [0048-0052]).

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D3 consisten en que D3 no divulga el uso del taxano en una composición del tipo nanopartícula e incluye adicionalmente un fármaco inhibidor de Akt.

Las diferencias entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que D2 no enseña la combinación del taxano con un inhibidor de Hedgehog.

El efecto que se logra por el hecho de combinar nanopartículas que comprenden taxano y una albúmina, y un inhibidor de Hedgehog es obtener un tratamiento antitumoral efectivo para el tratamiento del cáncer pancreático.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la combinación sinérgica de un inhibidor de Hedgehog y docetaxel (Pág.11, Párr. [0107]) divulgada en D3 incorporando una composición de nanopartículas del mismo fármaco estabilizada con albumina divulgada en la composición de D2, para obtener una combinación con actividad antitumoral sinérgica para el tratamiento del cáncer pancreático.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada contaba con la sugerencia o motivación razonable para modificar la combinación de un inhibidor de Hedgehog y docetaxel (Pág.11, Párr. [0107]) divulgada en D3 incorporando una composición de nanopartículas de taxol estabilizada con albumina divulgada en la composición de D2, toda vez que D3 establece claramente que dicha combinación de un inhibidor de Hedgehog y docetaxel es una combinación agresiva empleada

como última línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario con recaída en 18 meses después de la primera línea de quimioterapia (Pág.11, Párr. [0107]) y D2 divulga la actividad antitumoral comparable de la composición de nanopartículas de taxol y albumina humana frente al polvo reconstituido de taxol convencional, por lo cual la materia reclamada se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18) y puesto que las reivindicaciones 2 a 4 y 11 a 15 no incorporan elementos esenciales que la hagan inventiva, dichas reivindicaciones tampoco cumplen con el citado requisito.

9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2007281040	1 a 4 y 11 a 15	Nivel Inventivo
D2	US2007116761	1 a 4 y 11 a 15	Nivel Inventivo
D3	US2009123932	1 a 4 y 11 a 15	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-01-21

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez