



No. 12-049620- -00008-0000

Fecha: 2014-05-26 16:12:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 22

As. 120.069

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12 049.620**- solicitud de patente de invención a favor de **ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC**. Título: **COMBINACIÓN DE COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS DE TAXANO E INHIBIDORES DE HEDGEHOG**.

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 215 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 21 de Enero de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de diez (10) reivindicaciones, las cuales encuentran total sustento en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente divulgada.

Con referencia a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es preciso mencionar que las reivindicaciones 6 a 10 y 16 a 19 fueron completamente eliminadas del mismo y por tanto, no recae en ninguna excepción a la patentabilidad teniendo en cuenta que ya no se hace mención a ningún método terapéutico.

En conexión con este hecho, notará el señor Examinador que la reivindicación 5 fue modificada mencionando únicamente al ingrediente activo gemcitabina y evitando incluir cualquier expresión que pueda ser vista como un método de tratamiento o uso de la composición reivindicada.

De igual manera, con el fin de guardar estrecha relación entre la materia reivindicada y el título de la presente solicitud, nos permitimos modificar el mismo a “COMBINACIÓN DE COMPOSICIONES DE NANOPARTÍCULAS DE TAXANO E INHIBIDORES DE HEDGEHOG”, acatando de este modo la sugerencia planteada por el señor Examinador.

Claridad

En cuanto a las objeciones que perjudican la claridad del actual pliego reivindicatorio, nos permitimos comentar que la reivindicación 1 fue modificada de la siguiente manera:

“Una combinación que comprende a) nanopartículas que comprenden taxano y una albumina y b) un inhibidor de hedgehog”

A partir de lo anterior, consideramos que dicha reivindicación define de manera específica el objeto de la presente invención y evita mencionar el posible uso de la misma, por lo cual se asume superada la respectiva objeción.

De otro lado, consideramos que la reivindicación 2 es completamente clara y comprensible para la persona normalmente versada en la materia dada la información contenida en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, en donde se divulgan al menos nueve inhibidores de hedgehog disponibles comercialmente (entre ellos Jervine, GANT61, purmorfamina, SANT-2, GDC-0449, XL139, IPI926, IPI609, y LDE225) que inhiben la actividad de Smoothed. (Ver Párrafo [0012] de dicho capítulo descriptivo)

A partir de lo anterior, y teniendo en cuenta que el versado en la materia conoce y se encuentra en capacidad de aplicar métodos de ensayo con moléculas pequeñas para determinar su posible capacidad inhibitoria de Smoothened, afirmamos que la materia reclamada en la reivindicación 2 es lo suficientemente clara para que dicho versado en la materia se vea en capacidad de llevar a cabo la presente invención.

Igualmente, nos permitimos expresar que la expresión *“en donde dicho inhibidor hedgehog inhibe la actividad de Smoothened”*, incluida en la objetada reivindicación 2, evidencia una característica técnica de los inhibidores de hedgehog en lugar de referirse a un “resultado a alcanzar” o un “efecto” de los mismos, razón por la cual consideramos que la apreciación del señor Examinador es incorrecta.

De cualquier manera, suponiendo que el señor Examinador insistiera en que dicha reivindicación enuncia un “resultado a alcanzar”, nos permitimos comentar que la inclusión del mismo es completamente válida según ilustra el Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad que nos permitimos citar a continuación:

“El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención.” (Numeral 2.6.5.8 – Reivindicaciones definidas por el resultado a alcanzar)

De acuerdo con lo anterior, y teniendo en cuenta la dependencia directa de la reivindicación 2 respecto a la reivindicación 1, solicitamos respetuosamente sea retirada la respectiva objeción.

Por su parte, las reivindicaciones 3 y 4 incorporan ahora los nombres IUPAC de cada uno de los compuestos reivindicados en lugar de los códigos de los mismos, con lo cual se definen tales compuestos químicos sin lugar a ambigüedades.

Ahora bien, respecto a las reivindicaciones 11 a 15, menciona el señor Examinador que las mismas no definen los elementos característicos de la composición y que por ende, no son claras.

Frente a tal objeción, nos permitimos mencionar que la materia divulgada en dichas reivindicaciones –correspondientes a las nuevas reivindicaciones 6 a 10– expone de manera adecuada y comprensible la presente invención, permitiendo que el versado en la materia sea capaz de llevarla a cabo sin ningún inconveniente.

En este sentido, consideramos que no hay justificación alguna para restringir la materia reivindicada mediante la inclusión puntual de ingredientes activos, excipientes, rangos de composición o proporciones de los mismos, ya que tales características se encuentran pertinentemente divulgadas en el capítulo descriptivo de la presente solicitud y por tanto,

Más específicamente, nos permitimos dirigir la atención del señor Examinador a algunos de los párrafos del capítulo descriptivo, los cuales mencionan de manera concreta los siguientes aspectos:

- Párrafos [0201] a [0205]: Excipientes farmacéuticamente aceptables
- Párrafo [0187]: Rangos de concentración
- Párrafos [0155] a [0176]: Composiciones de nanopartículas de taxano/albúmina y sus propiedades físicas

De acuerdo con esto, consideramos que las distintas modalidades que abarca el alcance de la presente invención se encuentran apropiadamente reivindicadas y que no hay lugar a restringir de ninguna manera la materia contenida en las objetadas reivindicaciones 11 a 15 toda vez que la misma, junto a las enseñanzas del capítulo descriptivo, resulta lo suficientemente clara para que el versado pueda llevarla a la práctica.

En vista de lo anterior, damos por superadas todas y cada una de las objeciones por claridad manifestadas por el señor Examinador y solicitamos respetuosamente sea reconocida la total validez del nuevo pliego reivindicatorio como una divulgación clara y concisa de la presente invención.

Descripción

Adicionalmente, con referencia a las objeciones que afectan al capítulo descriptivo de la presente solicitud, nos permitimos allegar al presente memorial la Tabla 3 en donde se incluyó el nombre IUPAC de los compuestos denominados bajo los códigos XL139 y LDE225.

Del mismo modo, adjuntamos nuevamente las Tablas 4 y 5, en donde una vez corregido el problema de resolución mencionado por el señor Examinador, es posible apreciar con claridad todas y cada una de las estructuras químicas allí contenidas (capítulo descriptivo en CD).

Por último, con referencia a la falta de sustento que objeta el señor Examinador respecto a i) la combinación de paclitaxel y XL139, IPI609 o LDE225, y ii) nanopartículas de paclitaxel, inhibidores de hedgehog y gemcitabina, nos permitimos aclarar lo siguiente:

i) La combinación de paclitaxel y XL139, IPI609 o LDE225:

Contrario a la opinión del señor Examinador, nos permitimos expresar que la presente solicitud expone claramente y demuestra el **efecto terapéutico mejorado** que alcanzan las nanopartículas de taxano/albúmina cuando se emplean en combinación con cualquiera de los al menos 10 inhibidores de hedgehog mencionados, a saber: IPI926, ABI2012, GDC449, ABI1914, ABI2086, ABI2099, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6, y ABI1C7.

A partir de dicha información –y dado el ventajoso efecto alcanzado–, consideramos que el capítulo descriptivo de la presente solicitud sustenta apropiadamente la combinación de nanopartículas de taxano/albúmina con “inhibidores de hedgehog”, dentro de cuya categoría se encuentran dichas moléculas XL139, IPI609 y LDE225.

En consecuencia, solicitamos sea retirada la respectiva objeción teniendo en cuenta que, en todo caso, la materia reivindicada corresponde a una justa generalización del alcance de la presente invención.

ii) Nanopartículas de paclitaxel, inhibidores de hedgehog y gemcitabina:

En este sentido, nos permitimos comentar que la expresión “una combinación” que comprende nanopartículas de taxano/albúmina, un inhibidor de hedgehog y gemcitabina, no se encuentra necesariamente limitada a una única composición con dichos tres componentes, sino que tal expresión puede referirse también a la administración simultánea de dichos tres fármacos, o a un kit que comprenda dichos tres fármacos.

Habiendo aclarado dicho alcance, es oportuno aclarar que el capítulo descriptivo de la presente solicitud, a lo largo de sus párrafos [0016]-[0018], [0033], [0069] y [0209]-[0210], entre otros, proporciona el debido soporte para una combinación que comprende a) nanopartículas que comprenden taxano y albúmina, b) un inhibidor de hedgehog, y c) gemcitabina, razón por la cual solicitamos sea reconsiderada la objeción en mención.

A la luz de las anteriores correcciones y argumentos, afirmamos que el presente capítulo descriptivo constituye una divulgación válida que sustenta de modo apropiado la invención reivindicada.

Unidad de invención

Dejando de lado lo ya mencionado, encontramos que el señor Examinador emite también una objeción relativa a la unidad de invención de la materia reivindicada, en donde identifica seis grupos inventivos distintos, situación que procedemos a refutar partiendo del concepto inventivo que ilustra la presente invención.

En este orden de ideas, es preciso mencionar que la presente invención se refiere a una combinación que incorpora los siguientes elementos:

- a) Nanopartículas que comprenden taxano y albúmina;
- b) Un inhibidor de hedgehog; y
- c) Gemcitabina, opcionalmente.

En concordancia, el concepto inventivo que caracteriza a la presente invención gira en torno a la **combinación** de dichos tres elementos –a), b) y, opcionalmente c)– como parte de una composición farmacéutica y, como demostraremos a continuación, la totalidad de los grupos inventivos identificados por el señor Examinador comparte dicho concepto inventivo:

Tabla 1. Caracterización de los grupos inventivos I a VI.

Grupos inventivos	Componentes de la composición farmacéutica		
	(a) Nanopartículas que comprenden taxano y albúmina	(b) Inhibidor de hedgehog	(c) Gemcitabina (opcional)
I	Paclitaxel	Ciclopamina y IPI926	–
II	Paclitaxel	ABI2012, ABI1914, ABI2086, ABI2099, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 y ABI1C7	–
III	Paclitaxel	LDE225	–
IV	Paclitaxel	Ciclopamina y IPI926	x
V	Paclitaxel	ABI2012, ABI1914, ABI2086, ABI2099, ABI1C4, ABI1C5, ABI1C6 y ABI1C7	x
VI	Paclitaxel	LDE225	x

De acuerdo con la información expuesta en la anterior tabla, es evidente que cada uno de los “grupos inventivos” que destaca el señor Examinador corresponde a una **modalidad** diferente de la presente invención que se encuentra cobijada bajo el alcance del concepto inventivo ya comentado, razón por la cual solicitamos respetuosamente sea reconocida la unidad de invención de la materia reivindicada mediante el retiro de la objeción en estudio.

Nivel inventivo

Por último, afirma el señor Examinador que la presente invención se ve anticipada por las enseñanzas de los documentos D1 (*“Combination therapy of hedgehog inhibitors, radiation and chemotherapeutic agents”*, US2007281040) junto a D2 (*“Novel formulations of pharmacological agents, methods for the preparation thereof and methods for the use thereof”*, US2007116761); y dicho D2 junto a D3 (*“Quantitative test to detect disease progression markers of epithelial ovarian cancer patients”*, US2009123932), frente a lo cual nos permitimos manifestar nuestro total desacuerdo y los respectivos argumentos a favor de la no obviedad de la misma.

Como primera medida, consideramos oportuno aclarar que la presente invención se relaciona con el uso de una composición que se basa en la inclusión de nanopartículas de taxano y albúmina útiles en el diseño, desarrollo y manufactura de medicamentos para el tratamiento del cáncer en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de hedgehog.

En este contexto, es necesario considerar que, tal y como se menciona en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, el uso de nanopartículas a base de albúmina constituye una tecnología que emplea y aprovecha las propiedades naturales de dicha proteína para transportar y entregar fármacos sustancialmente insolubles en agua hasta el sitio de acción deseado.

De acuerdo con lo anterior, es de notar que la presente invención propone un ***mecanismo de entrega*** sobresaliente gracias a que dichas nanopartículas se incorporan fácilmente en procesos de transporte propios del cuerpo y adicionalmente, se aprovecha la atracción natural de los tumores a la albúmina para que dichas nanopartículas alcancen tal blanco terapéutico de manera eficaz.

Es así que las reivindicaciones del actual pliego reivindicatorio se encuentran estrechamente relacionadas con el sorprendente hallazgo de que, al emplear un inhibidor de hedgehog en combinación con una composición de nanopartículas de taxano/albúmina, se mejora la entrega de dicho taxano al tumor, hecho que fortalece en términos generales la eficacia terapéutica de la composición de nanopartículas de taxano/albúmina como tal.

A partir de este preámbulo, nos permitimos mencionar que la presente invención demuestra **efectos técnicos superiores** con relación a las composiciones ya conocidas y disponibles en el estado de la técnica, los cuales se explicarán pertinentemente más adelante.

Por ahora, procedemos a ahondar en las enseñanzas de los citados documentos D1, D2 y D3, a fin de demostrar que las mismas resultan completamente insuficientes para que el versado en la materia logre de manera obvia, o en todo caso sin hacer uso de la habilidad inventiva, alcanzar la invención que aquí se reivindica.

En primer lugar, encontramos que el documento D1 describe una composición líquida de paclitaxel disuelto en Cremophor® (aceite de ricino polietoxilado, el cual actúa como detergente no-iónico) que incluye adicionalmente un inhibidor de hedgehog y que como tal, es de utilidad en el tratamiento del cáncer gracias al efecto sinérgico logrado precisamente por la combinación de dichos dos agentes, en la inducción de apoptosis y en la disminución de la capacidad clonogénica de células PcCa-2 al ser tratadas con la misma.

En este sentido, es evidente que el documento D1 centra sus enseñanzas en una combinación sinérgica cuya efectividad, demostrada a través de ensayos celulares *in vitro*, se basa concretamente en los siguientes dos mecanismos:

- Mejora de la actividad citotóxica y apoptótica del inhibidor de hedgehog; y
- Disminución de la capacidad clonogénica de células PcCa-2

Más en detalle, el documento D1 concluye en que la asociación de las proteínas Gli de la vía sintética de hedgehog con los microtúbulos a lo largo de la localización nuclear citoplasmática, es precisamente la razón por la cual el paclitaxel promueve y mejora los efectos anti-tumorales que se le atribuyen a los inhibidores de hedgehog.

En vista de esto, es de notar que el documento D1 se dedica a describir ampliamente los beneficios asociados con la combinación de a) un inhibidor de hedgehog y b) un agente quimioterapéutico, por ejemplo un taxano como el paclitaxel, mientras que desconoce completamente la posibilidad de incluir **nanopartículas que comprenden**

taxano y albúmina como la reivindicada y los beneficios subsecuentes a su incorporación como parte de la composición.

Igualmente, consideramos que las enseñanzas de dicha anterioridad no podrían orientar al versado en la materia a alcanzar la presente invención ya que esta no aborda en ningún momento el estudio de una posible interacción sinérgica entre el inhibidor de hedgehog y el paclitaxel, sino que su objeto y sentido se enfocan concretamente en definir un **mecanismo de entrega** que, además de novedoso, deriva en las ventajas y beneficios que se comentarán más adelante.

Así pues, afirmamos que el documento D1, a pesar de referirse a composiciones quimioterapéuticas que incorporan dichos dos componentes activos, define un campo técnico sustancialmente diferente al de la invención aquí reivindicada y por tanto, consideramos que sus enseñanzas no serían del particular interés del versado en la materia interesado en proporcionar una composición que logre incorporar y entregar eficazmente agentes quimioterapéuticos como el paclitaxel –el cual se caracteriza por presentar pobre solubilidad acuosa, como bien reconocerá el versado en la materia–.

Por otra parte, encontramos que el agente estabilizante empleado en la composición del documento D1 corresponde a Cremophor®, el cual se excluye rotundamente de la presente invención por cuenta de los efectos adversos y desventajas asociadas a su uso, hecho que evidencia una clara **contradicción** entre lo divulgado en dicha anterioridad y la presente invención, lo cual demuestra la falta de fundamentos de la objeción manifestada por el señor Examinador.

A la luz de este hecho, consideramos que en lugar de instruir o motivar la materia aquí reivindicada, el documento D1 alejaría al versado en la materia de la presente invención, orientándolo a incluir agentes como el Cremophor® –el cual ha demostrado contar con un perfil de seguridad desfavorable, como bien reconocerá dicho versado en la materia–, hecho que respalda por completo la no obviedad de la presente invención.

Por otra parte, es pertinente destacar que el objeto principal de la presente invención corresponde a solucionar precisamente dichos inconvenientes de solubilidad del fármaco paclitaxel para proporcionar una composición quimioterapéutica eficaz, frente a lo cual el documento D1 resulta completamente silencioso y por tanto, inútil.

Debido a lo dicho, consideramos que dicho documento no constituye sustento suficiente a la objeción del señor Examinador debido a que el mismo falla totalmente en anticipar el uso del taxano en una composición de nanopartículas –característica esencial de la presente invención que permite dar solución al problema técnico objetivo y además presenta ventajas adicionales–, y por tanto no anticipa la materia aquí reivindicada.

Dadas tales deficiencias, el señor Examinador cita un segundo documento, documento D2, el cual divulga una composición de nanopartículas poliméricas de taxol que, a pesar de relacionarse con la materia aquí reivindicada, nunca contempla la incorporación de un inhibidor de hedgehog como activo adicional de dicha composición.

A partir de lo anterior, encontramos que el señor Examinador asume que la combinación de las enseñanzas de los citados documentos D1 y D2 resultaría completamente obvia y evidente para el versado en la materia y que por tanto, este podría alcanzar sin inconveniente alguno la presente invención.

Frente a esto, nos permitimos mencionar, en primer lugar, que ninguno de dichos documentos proporciona instrucciones concretas que motiven la combinación o modificación de las enseñanzas allí divulgadas, sino que cada uno se centra en conceptos inventivos propios y alejados entre sí cuya combinación resulta completamente improbable.

En este sentido, es preciso recordar que el diseño de nuevas composiciones farmacéuticas implica arduos procesos de investigación y desarrollo que por ningún motivo derivan en resultados predecibles, sino que por el contrario ponen a prueba aspectos biofarmacéuticos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, eficacia, seguridad y

calidad, entre otros, orientados a garantizar la total efectividad de dicha nueva composición.

Teniendo en cuenta lo anterior, insistimos en que la presente invención, además de constituir una composición ventajosa comparada con las disponibles en el estado de la técnica, se enfoca en dar solución a problemas de ***solubilidad y estabilidad*** de las composiciones de su naturaleza, lo cual no habría podido predecirse a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Más específicamente, consideramos que partiendo de lo divulgado en el documento D1, el versado en la materia se encontraría fuertemente motivado a mantener un vehículo a base de Cremophor®, teniendo en cuenta que el mismo demostró entregar eficazmente la combinación de agentes quimioterapéuticos para alcanzar el efecto sinérgico que dicha anterioridad relata, descartando de este modo la posibilidad de cambiar radicalmente dicho aspecto de la composición.

De modo similar, tomando como punto de partida la composición de nanopartículas de taxano divulgada en el documento D2, es evidente que la incorporación de un segundo componente activo (el inhibidor de hedgehog) simboliza un riesgo inminente para la estabilidad de composición, lo cual enfrentaría al versado en la materia a posibles problemas de estabilidad, incompatibilidad de ingredientes activos y excipientes, problemas de entrega del fármaco, ineficacia terapéutica, etcétera, razón suficiente para que el versado en la materia evite modificar la composición descrita en dicha anterioridad.

Así las cosas, consideramos que la posición del señor Examinador al asumir la combinación deliberada de las enseñanzas de los citados documentos D1 y D2 es completamente errónea y, en lugar de evidenciar la supuesta obviedad de la presente invención, permite demostrar que la misma constituye materia completamente patentable.

Por lo anterior, solicitamos respetuosamente sea retirada la objeción que afecta al presente pliego reivindicatorio por cuanto las enseñanzas de los documentos D1 y D2 resultan insuficientes al momento de brindar al versado en la materia las herramientas necesarias para alcanzar la presente invención sin hacer uso de la habilidad inventiva.

Ahora bien, adicional al escenario ya contemplado, el señor Examinador afirma que la combinación de los documentos D2 y D3 es suficiente para que, a partir de tales enseñanzas, el versado en la materia alcance de manera obvia la presente invención.

El documento D3 hace referencia al uso combinado del inhibidor de hedgehog GDC-0449 (conocido también como ABI2012) con los fármacos docetaxel y perifosina. De acuerdo con esto, nuevamente encontramos que dicha anterioridad es completamente silenciosa respecto a que el taxano docetaxel corresponda a una composición de nanopartículas y por tanto, falla en anticipar o sugerir el concepto inventivo que caracteriza a la presente invención.

A pesar de esto, el señor Examinador insiste en que el documento D2, al divulgar una composición de nanopartículas poliméricas de taxol, pone a disposición del versado en la materia toda la información suficiente para que este, sin hacer uso de su capacidad inventiva, combine tales enseñanzas y alcance con exactitud la materia aquí reivindicada.

Tal y como se mencionó previamente, la posición del señor Examinador es inadecuada toda vez que la combinación de dichas enseñanzas es muy poco probable y de cualquier manera, requeriría que el versado en la materia llevara a cabo estudios exhaustivos para determinar si las composiciones obtenidas cumplen con todos los requisitos previamente mencionados para ser empleadas en terapéutica.

Aun así, consideramos que si las enseñanzas de los documentos D2 y D3 se emplearan como punto de partida para el desarrollo de una nueva composición, las composiciones alcanzadas serían distintas a la aquí reivindicada teniendo en cuenta que a partir de ello, el versado en la materia podría derivar en las siguientes dos composiciones:

a) Nanopartículas de docetaxel;

b) El fármaco GDC-0449 como
inhibidor de hedgehog;

c) Perifosina.

a) Nanopartículas de paclitaxel;

b) El fármaco GDC-0449 como
inhibidor de hedgehog;

c) Perifosina.

En este orden de ideas, es evidente que las composiciones que podrían alcanzarse de manera “obvia” a partir de lo divulgado en los documentos D2 y D3 se **alejan** de la materia aquí reivindicada y de ninguna manera desvirtúan la patentabilidad de la misma.

Igualmente, vale la pena resaltar que la presente invención delimita un alcance mucho más amplio que las anteriores dos composiciones ya que, por ejemplo, involucra una serie de inhibidores de hedgehog que no se limitan al fármaco GDC-0449 únicamente y que demuestran ser eficaces en terapéutica, como se relata ampliamente en el capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Es por tanto que, aunque el versado en la materia decidiera por algún motivo combinar lo enseñado en dichos documentos D2 y D3, el mismo fallaría en alcanzar la invención aquí reivindicada y de este modo, consideramos que tales anterioridades no perjudican de manera contundente la patentabilidad de la materia aquí divulgada.

De manera adicional, insistimos en que según los conocimientos del campo técnico, resulta imposible extrapolar los resultados de estabilidad, eficacia y seguridad alcanzados con una composición definida al momento de desarrollar una nueva composición, lo cual demuestra que el versado en la materia no contaba con ninguna expectativa de éxito asociada al desarrollo de la presente invención.

De hecho, consideramos que dadas las eficaces composiciones descritas en cada una de las anterioridades citadas por el señor Examinador, el versado en la materia tendría más motivos para mantener las composiciones descritas en el estado de la técnica que para modificarlas, siendo esta otra razón por la cual el análisis del señor Examinador carece completamente de fundamentos.

Así pues, consideramos que no hay ningún motivo por el cual el versado en la materia enfrentado al problema técnico que soluciona la presente invención y tomando los documentos D1, D2 y D3 como punto de partida, se viera motivado a modificar tales enseñanzas y alcanzar, convenientemente, la presente invención, la cual además de diferenciarse claramente de tales divulgaciones, exhibe ventajas y beneficios considerables que como tal, simbolizan un **avance técnico** significativo y que solicitamos sean tenidos en cuenta como muestra adicional del nivel inventivo de la misma.

Habiendo comentado a profundidad las deficiencias literales del estado de la técnica respecto a la materia reivindicada, nos permitimos presentar ahora los **efectos técnicos superiores y sorprendentes** que alcanza la invención, los cuales además de constituir una evidente ventaja sobre las composiciones disponibles en el campo técnico y un avance en este mismo ámbito, constituyen prueba contundente del nivel inventivo y la patentabilidad de la materia reclamada.

(1) Respecto a la **inhibición del crecimiento tumoral**:

Dentro de la materia incluida en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, se presentan los resultados de un ensayo en donde se comparó el efecto alcanzado por Abraxane® (formulación de nanopartículas a base de albúmina y paclitaxel) versus la combinación del inhibidor de hedgehof IPI-926 con Abraxane®.

Con relación a esto, el Ejemplo 3 ilustra dicho ensayo llevado a cabo con ratones de acuerdo con el modelo de xenoinjerto pancreático L3.6pl, los cuales fueron tratados con Abraxane® solo, IPI-926 solo, o una combinación de IPI-926 con Abraxane®. Los resultados de dicho ensayo se resumen a continuación:

Tabla 2. Resumen de los resultados del ensayo de inhibición del crecimiento tumoral.
Adaptado de Ejemplo 3, párrafo [0228].

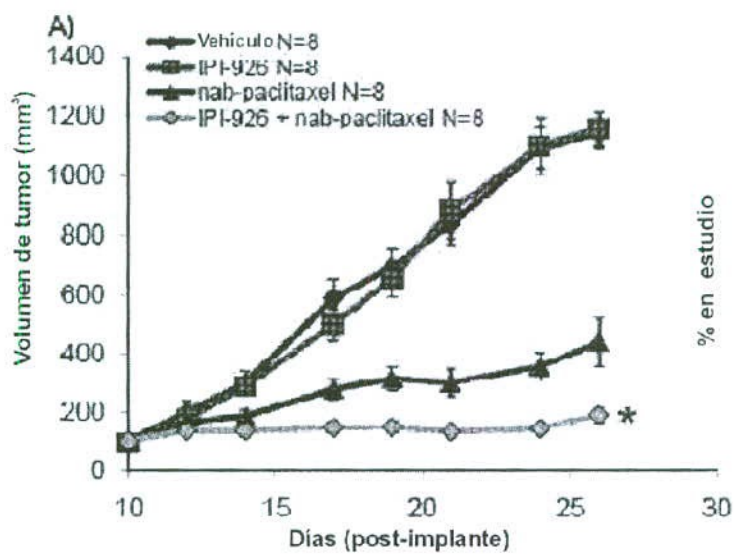
Grupo de tratamiento	Reducción del tumor
IPI-926	No efectivo
Abraxane®	61%

Abraxane® + IPI-926	83%
---------------------	-----

Los anteriores resultados revelan el *efecto superior de inhibición* asociado a la combinación del inhibidor de hedgehog IPI-926 con Abraxane®, la cual guarda estrecha relación con la materia aquí reivindicada.

Como sustento adicional, presentamos aquí una de las figuras que acompañan las enseñanzas del capítulo descriptivo de la presente invención y que sustentan aún más el efecto superior que demuestra la composición reivindicada:

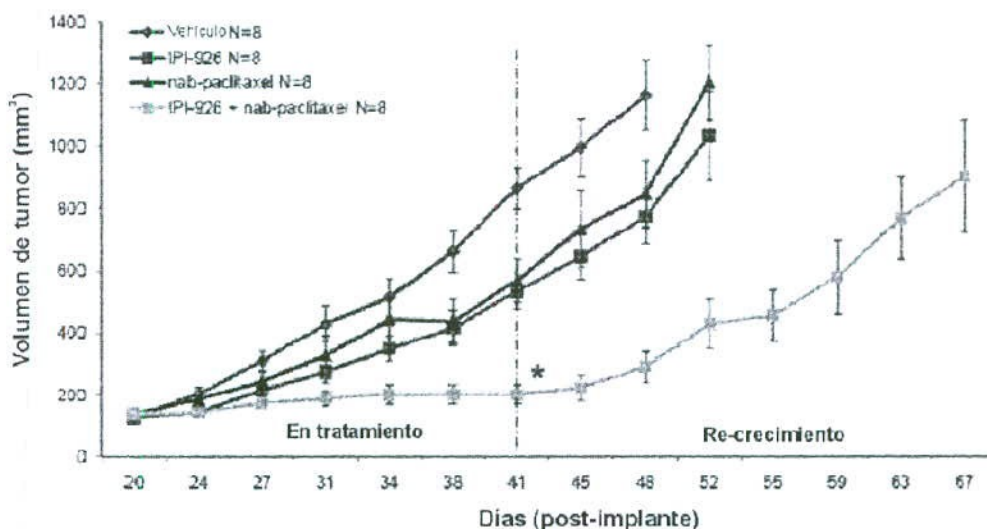
Figura 2A



De acuerdo con lo anterior, es evidente que la combinación del inhibidor de hedgehog IPI-926 con Abraxane® exhibe una contundente reducción del volumen de tumor que, además de mantenerse durante el tiempo de estudio, es muy superior en comparación con los resultados alcanzados por las demás agentes empleados de manera independiente.

En este mismo contexto, nos permitimos agregar que los sorprendentes y favorables resultados que alcanza la presente invención fueron también demostrados bajo el modelo de xenoinjerto de cáncer pancreático de ASPC-1, cuyos resultados se ilustran en la siguiente Figura:

Figura 4



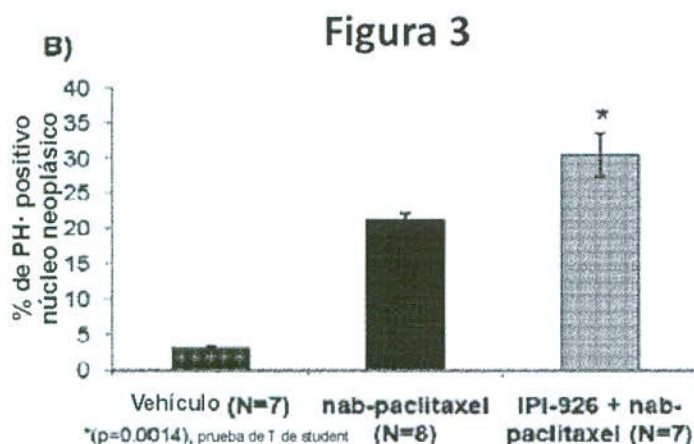
En este caso, se observa que la combinación del inhibidor de hedgehog IPI-926 y Abraxane® logra un **77% de inhibición de crecimiento de tumor**, lo cual corresponde a más del doble del efecto logrado por Abraxane® por sí solo. (Ver Párrafo [0230])

En consecuencia, solicitamos sea tenido en cuenta que la presente invención logra una ***inhibición del crecimiento tumoral superior*** en comparación con las terapias disponibles en la actualidad y que dicho efecto sea visto como indicio adicional y muestra contundente del nivel inventivo de la presente invención.

(2) Respecto a la **entrega de paclitaxel al blanco terapéutico**:

De acuerdo con los protocolos involucrados en el diseño y desarrollo de la presente invención, se llevó a cabo el estudio de la farmacocinética de la combinación del inhibidor de hedgehog IPI-926 y Abraxane® a partir del ya mencionado modelo de xenoinjerto pancreático L3.6pl, cuyos resultados derivan en **niveles de paclitaxel 28% superiores** en el sitio del tumor, en comparación con tumores tratados únicamente con Abraxane®. (Ver Párrafo [0229])

Dicho aumento de la entrega de paclitaxel fue demostrado también mediante el estudio del impacto y los efectos de la combinación reivindicada sobre el ciclo celular, para lo cual se llevó a cabo el estudio inmunohistoquímico de histona H3 fosforilada (PH3) en las secciones tumorales, cuyos resultados se ilustran en la siguiente Figura:



De acuerdo con lo observado, la combinación del inhibidor de hedgehog IPI-926 y Abraxane® logra una **acumulación del 33% de paclitaxel** al interior de las células tumorales durante la fase tardía G₂/M, comparado con los resultados alcanzados al administrar Abraxane® únicamente. (Ver Párrafo [0229])

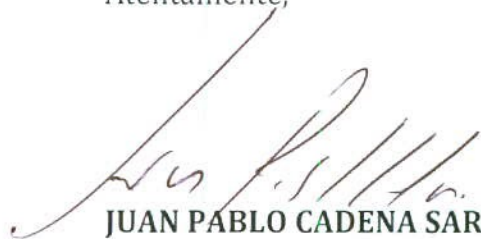
En conclusión, dicho incremento de la acumulación del fármaco en las células tumorales se asocia específicamente con una ***elevada captura de paclitaxel durante el ciclo celular*** y por tanto una ***entrega superior de paclitaxel a las células tumorales***, hechos que evidencian la superioridad de la presente invención en contraste con las composiciones disponibles y conocidas en el estado de la técnica.

En complemento de lo dicho, nos permitimos expresar que los mencionados efectos – además de ser inesperados y por tanto constituir un indicio adicional de nivel inventivo–, demuestran de manera contundente que la presente invención no habría podido ser anticipada o prevista a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica y de los conocimientos estándar del versado en la materia.

A la luz de esto, nos permitimos concluir que la presente invención constituye un evidente y valioso ***aporte*** al campo técnico y que como tal, dichos efectos técnicos superiores y sorprendentes ratifican la entera patentabilidad de la materia aquí reivindicada, situación que solicitamos sea reconocida mediante el retiro de las objeciones manifestadas por el señor Examinador en contra del nivel inventivo de la misma.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Una combinación que comprende a) nanopartículas que comprenden taxano y una albumina y b) un inhibidor de hedgehog.
2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor hedgehog inhibe la actividad de Smoothened.
3. La combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde dicho inhibidor hedgehog es (3S,3'R,3'aS,6'S,6aS,6bS,7'aR,9R,11aS,11bR)-3',6',10,11b-tetrametilspiro[2,3,4,6,6a,6b,7,8,11,11a-decahidro-1H-benzo[a]fluoreno-9,2'-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-furo[3,2-b]piridine]-3-ol o derivado del mismo.
4. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho inhibidor de hedgehog se selecciona del grupo que consiste de 2-cloro-N-(4-cloro-3-piridin-2-ilfenil)-4-metilsulfonilbenzamida, N-[2-metil-5-(metilaminometil)fenil]-4-[(4-fenilquinazolin-2-il)amino]benzamida, N-[(3R,3'R,3'aS,4aR,6'S,6aR,6bS,7'aR,9S,12aS,12bS)-3',6',11,12b-tetrametilspiro[1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,10,12,12a-tetradecahidronafto[2,1-a]azulen-9,2'-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-furo[3,2-b]piridina]-3-il]metanesulfonamida, (3'R,3'aS,6'S,6aS,6bS,7'aR,9S,12aS,12bR)-3',6',11,12b-tetrametilspiro[2,5,6,6a,6b,7,8,10,12,12a-decahidro-1H-nafto[2,1-a]azulen-9,2'-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-furo[3,2-b]piridina]-3-ona, y N-[6-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]piridin-3-il]-2-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]benzamida.
5. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, la cual además comprende gemcitabina.
6. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el taxano es paclitaxel.
7. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el taxano es docetaxel.
8. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el diámetro promedio de las nanopartículas en la composición no es mayor de aproximadamente 200 nm.

9. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la relación en peso de la albúmina y el taxano en la composición de nanopartículas es menor de aproximadamente 1:1 a 9:1.

10. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la composición de nanopartículas es sustancialmente libre de Cremophor.

