JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Clle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogot, DC. Tel: 6069700 Fax 6069701 f

Seæor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCI DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPER IN I END ENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

iiiuiIIIIIIiIIIIIIIIflhIIIIIIHII

No. 06-129585- -00006-0000
Fecha’2010-08-19 17:30:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act, 444 RLSPUESfAREQUE Folios, 22

Re: P1.-F.HOFFMANNLA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invendón en Fase
Nacignal PCT oara "TRATAMIENTO CON GEMCITABINA V UN INHIBIDOR
DEL EGFR".-Clase A61K 31/513.-Exediente nCimero 06-129.585-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de
Mayo de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el seæorExaminador en
su Concepto TØcnico No. 1704, en relaciÆn con la Claridad del Capitulo Reivindicatorio, la Novedad y el cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos tØcnicos, por medlo de los cuales se superan completamente dichas objeciones:

3. CLARIDAD DEL CAPITULO REIVINDICATORIO

En vista de las objeciones presentadas por el seæor Examinador en su Concepto TØcnico No. 1704 con respecto a la Claridad del Capitulo Reivindicatorlo de la presente solicitud, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante modificar el capitulo reivindicatorlo actualmente presentado, de forma tal que no se amplia el alcance de la presente solicitud y se superan todas las objeciones presentadas con respecto a la claridad del mismo.

De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del seæor Examinador
a los siguientes puntos, por medio de los cuales se seæalan cuales han sido las modificaciones realizadas:

a) Se ha limitado el alcance del capitulo reivindicatorio al definir como ünico compuesto inhibidor de EGFR al erlotinib. En otras palabras, el texto ’.. un inhibidor de la actividad quinasa del EGFR..." ha sido cambiado por "... erlotinib.." en las reivindicaciones 1, 16, 22 y 23 (nuevas reivindicaciones 1, 3, 5 y 6). Como consecuencia de dicha modificaciÆn, las reivindicaciones 2, 17 y 24 han sido canceladas.

\S JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, BOgotØ, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

44

b) De igual manera, el alcance de la protección solicitada ha sido limitado
Ænicamente a las composiciones farmacØuticas que contienen erlotinib y gemcitabina, sin ningin otro tipo de componente antineoplÆsico. En consecuencia, las reivindicaciones 4, 14, 15 19 y 20 ha sido canceladas.

c) De otra parte, la reivindicación 5 define un mØtodo para Ia fabricación de un
medicamento caracterizado por sus componentes y no a travØs de los pasos o etapas que Ilevan a Ia obtención de dicho medicamento. En vista de lo anterior, es preciso seæalar que la reivindicación 5 y sus dependientes, es decir, las reivindicaciones 5 a 13 al iQual que la reivindicación 21 han sido canceladas.

Vistas las anteriores modificaciones, me permito dirigir ahora la atención de ese Despacho a los siguientes argumentos, en los cuales se responde a las objeciones de claridad presentadas por el seæor Examinador:

(i) En primer lugar, manifiesta el seæor Examinadoren so Concepto TØcnico que:

"Relv/nd/ca 1, no esta sustentada con un ejemplo de una cornposición que
contenga los dos pr/nc/p/os activos, un inhibidor de la act/v/dad quinasa del EGFR (erlotinib) y gemcitabina en concentrac/ones especIficas, que muestren clararnente on efecto tØcnico inesperado, corno una posible sinerg/a; ya que de las composiciones solo se hace rnención. En la descripc/thn."

Frente a este particular, me permfto manifestar que la reivindicación 1. ha sido modificada con la intención de reclamar las composiciones farmacØuticas que contieneri ünicamente erlotinib y gemcitabina. En este sentido, es preciso seæalaral seæor Examinador que dicha composición se encuentra sustentada en la memorial descriptiva de la solicitud que actualmente se encuentra en trmite desde la pÆgina 66 hasta la pÆgina 73, toda vez que allI se revetan los sorprendentes resultados obtenidos en los ensayos de inhibición de crecimiento tumoral realizados con dichas composiciones farmacØuticas sobre 2 IIneas celulares relacionadas con cancer pulmonar no microcItico.

ASI las cosas, la objeción presentada por el seæor Examinador se entiende
plenamente superada, toda vez que la composición farmacØutica que es objeto ahora de la
riueva reivindicación 1 tiene pleno sustento en la descripciÆnde la presente invenci6n.

(ii) De otra parte, el seæorExaminador considera que el capitulo reivindicatorio de
Ia presente invención carece de claridad al afirmar que:

Re/v/ndicación 4, no estÆ sustentada con un ejemplo de una cornposición que
contenga los principios activos: 1) on inhibidor de la activ/dad quinasa del EGFR (erlotinib), 2) gemcitabina y 3) adernØs uno o rnÆs agentes antineoplÆs/cos diferentes; en concentrac/ones determinadas, que muestren clararnente un efecto tØcnico inesperado,

2

JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.
CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogot, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

como una pos/bfe 5/nergia. AdemÆs tarnpoco existe concisiÆn en esta reivindicaciôn a! mendonar "uno o mÆs agentesantineoplÆsicosdiferentes’ç ya que la expresión anterior se refiere a una categorla farmaco/ógica de compuestos muy general, que pt-esen tan esta act/v/dad."

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del seæor Examinador al
numeral (b) de las modificaciones realizadas en el que se seæala que las
reivindicaciones 4, 14, 15, 19 y 20 han sido canceladas. En consecuencia, la objeciÆn presentada por el seæorExaminador se entiende plenamente superada.

(iii) Con relación a otros aspectos, manifiesta el seæor Examinador que:

"La reivindicaciOn 5, recIama un mØtodo de elaboración de un med/camento caracter/zado por utilizar un inhibidor de la act/v/dad qu/nasa del EGFR y gemcitabina. Dicha re/v/nd/cac/on de mØtodo de etaboraciOn se debe caracter/zar por las etapas y cond/ciones del mismo, y en esta, solo se menc/onan los cornponentes que se utitizan en d/cho mØtodo; ademÆs "un inh/bidor de la act/v/dad qu/nasa del EGFR". se refiere a una categorla farmacotOg/ca de compuestos que presentan esta act/v/dad.

La reiv/nd/cac/On 6, que se refiere a un mØtodo tamblØn adotece de falta de c/ar/dad, ademØs no agrega n/nguna caracterIst/ca esenc/al de un mØtodo de etaborac/On"

Frente a la anterior objeción, me permito dirigir nuevamente la atención del seæor Examinador a las modificaciones realizadas (numeral (c)), doncle se manifiesta que las reivindicaciones 5 a 13 y la reivindicación 21 han sido canceladas, razón por la cual la objeción presentada por el seæor Examinador se entiende plenamente superada.

(iv) Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 22 a 24 el seæor Examinador
seæala que:

"Las reivindicaciones 22-24, no estØn sustentadas con un ejemplo de una cornp05/c/On que contenga los dos princ/p/os activos, un inh/bidor de la act/v/dad qu/nasa del EGFR y gemcitabina y concentrac/ones especIf/cas, que muestren clararnente un efecto tØcn/co logrado, como una posibte sinergia."

Sobre este particular, me permito dirigir nuevamente la atención del seæor Examinador al hecho que de acuerdo con las modificaciones realizadas al capitulo reivindicatorio, el alcance de la protecciÆn estÆ dirigido a reclamar composiciones farmacØuticas que contienen tnicamente erlotinib y gemcitabina, razÆn porla cual la objeciÆn planteada por ese Despacho no es ahora procedente.

3

74

\ JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.
- - CalIe 72 No. 583 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

(v) De otra parte, manifiesta el seæor Examiriadorque:

"La re/vindicadón 23, menciona el term/no "subterapØutico" el cual no es conciso."

Frente a este particular, me permito seæalar al seæor Examinadorque la expresión subterapØutico es de uso comCin dentro del campo tØcnico de la invención, siendo definido como una concentración de una sustancia activa que es inferior a la dosis terapØutica. Tan es asI que en numerosas publicaciones de carcter cientIfico se utiliza este tØrmino para hacer referencia a concentraciones de componentes activos que son inferiores a la concentraciÆn recomendada quepresenta algün tipo de actividad.

Para ilustrar este hecho, me permito dirigir Ia atención de ese Despacho a la información revelada en los siguientes documentos que forman parte de un amplio campo tØcnico y que aün siendo redactados en espaæol, utilizan dicho tØrmino para referirse a concentraciones a las cuales un agente activo no presenta actividad farmacológica.

En primer lugar, Ia patente espaæola ES 2338997, en la pÆgina 15 (lineas 15-17) seflala que:

"Los pr/nc/p/os activo.s de comb/naciÆn individuales son conocidos en la bibliografia y obtenibles comercialmente en su mayorIa. Pueden utilizarse eventualmente, al igual que las oxazolidinonas de formula (I), en do$i eficaces subterppØutic.s." (resaltado fuera
del texto)

De igual manera, la patente mexicana MXPA 05009246, en las pginas 4 y 5 (lineas
22 a 25 y lineas 1 a 2) enseæa que;

"Esta invención tambiØn proporciona combinaciones de CCI-779 y un inhib/dor de
aromatasa para su uso como terapia de combinación antineoplÆsica, en las cuales la

dosificaciOn de ya sea la CCI779 o el inhib/dor de aromatasa o ambos son utilizados en S
clones subterp.pØuticamente efectivas. El letrozol es el inh/bidor de aromatasa prefer/do." (resaltado fuera del texto)

Visto lo anterior, me permito citar ahora el artIculo "Empleo de Antibióticos en la
Alimentación de Cerdos" de Shimada Miyasaka, el cual aparece publicado en la Revista
Ciencia Veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad
Nacional AutOnoma de Mexico (UNAM), Vol. 1 (1976), pag. 292, lineas 1 a 5, en donde se seæala que:

"Aquellos an/males que han rec/bido cantidades y _subteraoØuticas o tea-anØuticas de antibiót/cos y sulfonam/das en el al/mento, pueden ser depós/tos de bacterias patOgenas y no patOgenas res/stentes a los antibiOticos. Estos depósitos de patógenos pueden produc/r infecciones en el humano." (resaltado fuera del texto)

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Cafle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tell 6069700 Fax 6069701

De la misma forma, el artIculo "Concentraciones plasmÆticas de digoxina en cuatro esquemas terapØuticos de uso comUn en la prctica clinica" publicado por la Revista MØdica de Chile (Vol. 131, No. 4 de Abril de 2003), en la pgina 2 seæala que:

"La concentración plasmÆtica dedigoxina considerada terapØutica para este estudio
fue 0,5 - 2,0 ng/mL. NiveIs sybter_4D6qticoE se consideran por deL’aio de 0,5 na.LmL y supraterapØuticos por sobre los 2,0 ng/mL. "(resaltado fuera del texto)

Finalmente, el texto "Anticoagulación" publicado por la Sociedad Colombiana de Cardiologia y Cirugia Cardiovascular en el aæo 2005 tambiØn utiliza dicho tØrmino. Por ejemplo, en el prólogo se manifiesta que:

"La difuslØn de este conocimiento y la büsqueda de ía uniflcacidn de criterios, son medidas indispensables para que el paciente, fin i.ltimo de ía prÆct/ca med/ca, goce de los benef/c/os que aporta esta terapia y ademÆs se minim/cen los efectos secundarios por posible sobreanticoagulación, con e/ objetivo de disminuir eí nOmero de pacientes que aUn bajo terapia crónica, no obtienlen los beneficio5 de ía misma DOT LisO subterapØutko. Tales mot/vos indujeron a impulsar la creación de c/In icas o unidades de anticoagulación o, al menos, a intensificar ía preparación del personal profesional de la salud encai-gado del control de estos pacientes." (resaltado fuera del texto)

Vistas las anteriores referencias, es evidente que la expresión objetada por el seæor Examinador es de comün uso dentro del campo tØcnico de Ila invención, siendo claro que en Ia reivindicación 23 (nueva reivindicaciOn 6) la referencia a cantidades subterapØuticas de erlotinib y gemcitabina, estØ relacionada con el uso de cantidades inferiores a las de comün uso terapØutico en la composición farmacØutica de la presente invención. AsI las cosas, la objeción presentada por el seæor Examiriadorse entiende plenamente superada.

Adicionalmente, es preciso resaltar que las referencias citadas Se pueden encontrar como ariexo al presente memorial.

Dc conformidad con lo anterior, me permito seæalar que el nuevo capItulo reivindicatorio es claro y conciso al reclamar la materia objeto de la presente solicitud y cumple a cabalidad con lo establecido en el Articulo 30 de la Decision Andina 486 de 2000,

4. ESTRUCTURA DEL NUEVO CAPtTULO REIVINDICATORIO

En vista de las modificaciones presentadas, me permito presentar a ese Despacho
un nuevo capftulo reivindicatorio que consta de 6 reivindicaciones que se describen a
continuaciOn:

JOSE LLOREDA CAMACHO & Co.
- CaMe 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Nueva Reivind!cación 1: Corresponde a la reivindicadón 1 presentada actualmente ante ese Despacho. Adicionalmente, se ha limitado la definición para el inhibidor de la actividad quinasa de EGFR 6nicamente al compuesto erlotinib.

Nueva Reivindicación 2: Corresponde a la reIvindicación 3 presentada actualmente ante ese Despacho.

Nueva Reivindicación 3: Corresponde a la reivindicación 16 presentada actualmente ante ese Despacho. Adicionalmerite, se ha limitado la definición para el inhibidor de la actividad quinasa de EGFR (inicamente al compuesto erlotinib.

Nueva Reivindicación 4: Corresponde a Ia reivindicación 18 presentada actualmente ante ese Despacho.

Nuevas Reivindicaciones 5 y 6: Correspondeil a las reivindicaciones 22 y 23 actualmente presentadas ante esa oficina. De conformidad con las modificaciones realizadas, se ha limitado tambiØn la definición para el inhibidor de la actividad quinasa de EGFR 6nicamente al compuesto erlotinib.

Consecuentemente, el capitulo reivindicatorio modificado es claro y conciso
at reclamar las composiciones farmacØuticas que contienen erlotinib y gemcitabina que son objeto de la presente solicitud, y por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el ArtIculo 30 de Ia Decision Andina 486 de 2000.

5. OBJECIÔN DE FALTA DE NOVEDAD

Ahora bien, el seæor Examinador en su Concepto TØcnico No. 1704 manifiesta que
el objeto de la presente solicitud carece de novedad con base en las enseæanzas de los documentos WO 02/45653 (Dl) ’Combination radiation therapy and chemotherapy in conjunction with administration of growth factor receptor antibody" y WO 2004/006906 "Methods for the treatment of neoplasms" (02).

Acerca de dichos documentos expresa que:

"La reivindicación 1 reclama una composición farmacØutica, que comprende: Un inhibidor de ía quinasa del EGFR y gemcitabina, con un vehIcu/o farmacØuticamente aceptable.

Dl (W00245653), divulga la combinación de un inhibidor de quinasa del EGFR y gemcitabina (folios 159-161; pg 4, lInea 33; pg 5, lInea 14; reivindicaciones 1, 4, 10).

Comparando elemento por elemento se observa que las caracterIsticas tØcnicas esenciales de la presente reivindicaciÆn ya se divulgaban en Dl, por lo tanto se concluye que la, materia reclamada no es nueva.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CalIe 72 No, 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

La reivindicación 4, r-eclarna una cornposicidn farmacØutica, de acuerdo a la reivindicación 1: que ademths comprende uno o mØs agentes antineop/Æsicosdiferentes.

D2 (W02004006906) da a conocer cornposiciones farmacØuticas, que sirven para el cØncer (folio 165, pg 2, lIneas 14; folio 167, pg 10: folio 168, pg 32, lIneas 13-15) y adernØs logran disminuir ía toxicidad de los antiproliferativos (reivindicación 25), que incluyen:

Un cirnpuesto de formula (I), que actóa como antipro/iferativo.
Agentes antiproliferativos: (gemcitabina, folio 165, pg 2), un inhibidor de tirosina quinasa (inhibidor de EGFR. Erlotinib, folio 166, pg 9).
Un vehIculo (folio 168, pg 32).

Cornparando elernento por elernento se observa que las caracteristicas tØcnicas esenciales de la presente reivindicaciOn ya se divu/gaban en 02, por /0 tanto se conc/uye que la materia reclarnada no es nueva."

Visto lo anterior y con el 6nimo de demostrar el inequlvoco carcter novedoso de Ia materia revelada en la presente invención frente a los citados documentos Dl y D2, a continuaciOn me permito presentar un anÆlisis tØcnico comparativo entre las enseæanzas de dichas anterioridades y la materia revelada en la presente irivención:

5.1. Consideraciones relativas al documento WO 02/45653 (Dl)

En tØrminos generales, el documento Dl revela un mØtodo para inhibir el crecimiento de tumores que tienen receptores del factor de crecimiento, el cual comprende administrar, casi simultÆneamente, anticuerpos que actüan contra los receptores del factor de crecimiento, al menos un agente quimioterapØutico y terapia de radiacrón.

En este orden de ideas, me permito dirigir la atención del sei9or Examinador a las enseæanzas del citado documento Dl, particularmente a lo revelado en la pâgina 3, lineas 13 a 22, en donde Se describe detalladamente la invención:

"Dc acuerdo con el propósito de la invención de proporcionar medios mejorados de tratarniento que utilicen anticuerpos que actu’en contra los factores de crecimiento en conjunto con quimioterapia y radiación, se han designado dos anticuerpos IMC-C225 y 1-lerceptin que fueron evaluados (1) solos, (2) en conjunto con quimioterapia 0 (3) en conjunto con radioterapia y (4) el anticuerpo en conjunto con quimioterapia y radioterapia. Los mØtodos de la invención fueron ejemplificados y evaluados utifizando ce/u/as cancerigenas pancreÆticas in Vitro y cØlulas pancreÆticas implantadasen ratones." (resaltado fuera del texto)

7

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calie 72 No, 583 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este orden de ideas, es eviderite que la información revelada dentro del documento Dl no afecta la novedad de la solicitud que se encuentra actualmente en trÆmite, toda vez que no revela Iacombinación esDecIfica de erlotinib v gemcitabina en un mtodo de tratamiento para combatir el cancer.

Tan es asI, que dentro de las enseæanzas del citado documento Dl no se menciona
la posibilidad de utilizar una composiciÆn farmacØutica diferente a la administración de un anticuerpo que presente actividad anti-HER2 (IMC-C225 o Herceptin) junto con agentes quimioterapØuticos como la gemcitabina, en conjunto con sesiones de radioterapia.

Por Jo tanto, la materia objeto de la presente solicitud es novedosa a Ia luz de las
enseæanzas deldocumento WO 02/45653 (Dl).

En vista de Jo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que los compuestos
seæalados por el seæor Examinador dentro del citado documento Dl no pueden afectar
la novedad de la presente solicitud toda vez que:

i) Ia información contenida en el documento Dl no revela ni menciona Ia 10 posibilidad de utilizar gemcitabina y erlotinib en una composición farmacØutica
que sea de utilidad en el tratamiento de cancer, y

ii) las enseiianzas del documento citado por el selior Examinador estan
dirigidas a mostrar las ventajas del uso de anticuerpos anti-HER2 (IMC-C225 y Herceptin) dentro del desarrollo de terapias para el tratamiento del cancer.

En este ordert de ideas, me permito dirigir la atenciÆn del seæor Examinador a las
enseæanzas del Manual Andino del Examinador, relevante publicación preparada por la Secretarla General de la Comunidad Andina, que con relaciÆn a la evaluación de Ia
novedad seæala que

Si todas las caracterIsticas tØcnicas de la reivindicaciÆn independiente se

encuentran descritas en un mismo antecedente y ademØs se encuentran Intimamente 14)
relacionadas, el objeto de dicha reivindicaciÆncarece de novedad. Si una caracterIstica,
aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación
es nueva" ’(resaltado fuera del texto)

Y en vista de las diferencias existentes entre la información revelada por el citado
documento Dl y la materia objeto de la solicitud en cuestión, se ha demostrado el indudable carÆcternovedoso de la presente invención.

5.2. Consideraciones relativas all documento WO 2004/006906 (D2)

Por su parte, el documento D2, revela derivados de niclosamida que tienen utilidad como agentes anti proliferativos.

1 SecretarIa General De La Comunidad Andina. ’Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los palses de ía Comunidad Andina"; Lima, 2004; pÆgiria 66.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este sentido, los autores de D2 (pàgina 19, lineas 6-12, documento D2) seæalan que:

"Hemos descubierto que el compuesto de sal/cl/ari//ida llamado niclosamida, exhibe actividad antiproliferativa contra ce/u/as cancerIgenas y mejora la actividad antiproliferativa de conoc/dos agentes anticancerIgenos in Vitro. Por to tan to, la niclosamida y sus arialogos func/onales y estructura/es son ut//es como agentes antiprol/ferat/vos para el tratamiento del cancel y otros neoplasmas b/en sea administrados solos o en combinac/ón con conocidos agentes antipro/iferativos. "(resaltado fuera del texto)

De conformidad con lo anterior, resulta includable que la solicitud que se encuentra actualmente en trÆmite es novedosa a la luz de la información revelada por el citado documento D2, toda vez que D2 revela un nuevo usa de niclosamida y sus anÆlogos funcionales y estructurales coma agente antiproliferativo en el tratamiento del cancer, siendo pues evidente que dentro de la información revelada en dicha anterioridad no se hace referenda a Ia posibilidad de realizpr una comppsición farmpcØutica contiene ciemitabina y erlotinib como Ia que se revela en Ia presente solicitud.

En este orden de ideas, es preciso seæalar que Ia mención realizada de la gemcitabina y el erlotinib en el documento D2 citado par el seæor Examinador en su concepto tØcnico ünicamente se hace con Ia finalidad de nombrar agentes antineoplÆsicosque pueden combinarse junto con Ia niclosamida o sus anÆlogos dentro de las posibles realizaciones de la invención. De esta forma, es evidente que dicho documento no revela la posibilidad de formular una composiciÆn que contenga dichos agentes activos. Visto lo anterior, ha quedado demostrada la novedad de las composiciones farmacØuticas de la presente solicitud a la luz de las enseæanzas del merìcionado documento D2.

Con la intencióri de ilustrar lo anterior, me permito dirigir ahora la atención del seæor Examinador a la información contenida desde la pägina 45 hasta la pgina 61 de la memoria descriptiva del documento D2 en donde son reportados los ensayos reahzados a manera de ejemplo. As[, el ejemplo 1 corresponde a la evaluación de la actividad antiproliferativa de la niclosamida. El ejemplo 2 corresponde al efecto antiproliferativo sobre cØlulas mononucleares de mØdula ósea de una mezcla de niclosamida y gemcitabina. El ejemplo 3 menciona el efecto antiproliferativo de una mezcla de niclosamida y paclitaxel sobre diferentes Ilneas celulares que expresan cancer. Por su parte, el ejemplo 4 ilustra la actividad antiproliferativa de una mezcla de gemcitabina y niclosamida sobre diferentes tipos de cØlulas cancerIgenas. De igual manera, los ejemplos 5, 6 y 7 demuestran la actividad antiproliferativa de composiciones conformadas por niclosamida con clorpromazina, etoposida e irinotecan, respectivamente. De dichos ejemplos, resulta evidente afirmar que los autores de D2

\ JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogot, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

no revelan nincluna comDosición ciue contenga erlotinib y clemcitabina simultÆneamente como si lo hace Iamateria objeto de la presente solicitud.

De otra parte, es preciso resaltar que dentro del nuevo capItulo reivindicatorlo que
se presenta como anexo a la presente solicitud, se ha cancelado Ia reivindicacjon 4, por lo tanto, las composiciones que comprenden otros agentes antineop!Æsicos diferentes al erlotinib y a la gemcitabina ya no son objeto de Ia presente solicitud, razón por la cual la objeción de novedad relacionada con Ia reivindicaciôn 4 Se entiende cancelada.

Ahora bien, si a Ia luz de estos hechos, consideramos las enseæanzas del Manual Andino del Examinador con relación a la novedad de una solicitud;

"Un antecedente del estado de la tØcnica no puede set interpretado. Solamente 10
que estÆ descrito claramente o Jo que es directamente derivable de la divulgación de dicho antecedente puede ser usado en contra de la novedad de un objeto reivindicado. "2(resaltado fuera del texto)

Es claro que la solicitud en cuestión presenta un incuestionable carÆcter novedoso,
toda vez que la formulación farmacØutica de la presente invención no es mencionada ni sugerida dentro de las enseæanzas del documento D2, razóri por la cual cumple a cabalidad con lo establecido en el Articulo 16 de la Decision Andina 486 de 2000.

6. OB)ECIQN DE FALTA DE NIVEL INVENTIVO

Ahora bien, el seæor Examinador en su Concepto TØcnico No. 1704 manifiesta que
el nivel inventivo de la presente solicitud se ye afectado a la luz de las enseæanzas de los documentos WO 02/45653 (Dl) "Combination radiation therapy and chemotherapy in conjunction with administration of growth factor receptor antibody" y WO 2004/006906 "Methods for the treatment of neoplasms" (D2).

S
En este sentido, el seæorExaminador manifiesta que:

"La reivindicación 2, reclama una cornposición farmacØutica que corn prende: Un inhib/dot de la quinasa del EGER, erlotinib, y gemcitabina, con un vehIculo farmacØuticamente aceptable.

El estado de la tØcnica mÆs cercano es D2 (W02004006906) da a conocer cornp05/c/ones farrnacØuticas, que sirven para el cancer (folio 165, pg 2, lIneas 1-4; folio 167, pg 10; folio 168, pg 32, lIneas 13-15) y adernÆs logran disminuir la toxic/dad de los antiproliferativos (reivindicaciOn 25), que incluyen:
- un compuesto de formula (I), que actua como agente antiproliferativo.

2 Secretaria General De La Comunidad Andina. "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los paIses de ía Comunidad Andina"; Lima, 2004; pªgina 66.

10

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- agentes antiproliferativos: (gemcitabina, folio 165, pg2), un inhib/dor de tirosina quinasa (inhib/dor de EGFR, erlotinib, folio 166, pg 9).
- un vehIculo (folio 168, pg 32).

La cornposición reclamada en esta reivindicación, se diferencia de las cornposiciones
de D2, en que esta, contiene solo dos agentes antiproliferativos.

El Problerna TØcnico Objetivo era "cOrno obtener cornposiciones como alternativa, a
las ya existentes en D2’

AdemÆs, en ausencia de un ejemplo de una composición que contenga los dos
pr/nc/p/os activos (erlotinib y gemcitabina) y concentraciones especIficas, que med/ante
ensayos muestren clararnente on efecto tØcnico inesperado, como una posible sinergia; se
concluye que, la presente reivindicac/ón, es obvia, porque el Experto en la Mater/a
enfrentado al problema de "como obtener cornposiciones como alternat/va, a las ya
. existentes en D2", tomarla las enseæanzas ya divulgadas, logrando de esta forma la cornposición objeto de esta solicitud.

Por /0 tan to, las reivindicaciones 2 y sus dependientes 3, 19-20 (carecen de nivel
invent/vo).

Frente a este particular, me permito seæalar quela materia contenida en la presente
solicitud estÆ dirigida a reclamar una novedosa e inventiva composición farmacØutica que
coritiene erlotinib y gemcitabina, junto con un vehiculo farmacØuticamente aceptable, asI como tambiØn el mØtodo de preparación de la misma. De dicha composiciÆn farmacØutica, es importante resaltar que los principios activos (erlotinib y gemcitabina) al ser combinados en una composicithn farmacØutica presentan sorprendentes propiedades antineoplÆsicas.

De otra parte, es preciso se?alar que dentro de las enseæanzas del citado documento D2 no se menciona ni se sugiere Ia posibilidad de incluir dos compuestos como el erlotinib y Ia gemcitabina dentro de una misma composición farmacØutica que presente utilidad como antineoplÆsico, sinoque dicha anterioridad revela diferentes terapias de combinación que comprenden niclosamida o alguno de sus anÆlogos estructurales o funcionales junto con cualquier otro compuesto que tenga actividad como agente antiproliferativo, por In tanto, Ia presente invención no puede considerarse como obvia a partir de las enseFianzas del documento D2, mÆxime cuando dentro de las listas de agentes antiproliferativos citados por Ia anterioridad se mencionan aproximadamente 340 diferentes activos, por lo cual Ia selección arbitraria de erlotinib y Qemcitabina no resulta obvia nara Ila persona medianpmente verspda en Ia materip.

11

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CaIle 72 No 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

En este orden de ideas, y contrario a lo que afirma el seæor Examinador en su Concepto Tcnico No. 1704, dentro de la memoria descriptiva de la presente solicitud se muestran datos experimentales que demuestran el efecto tØcnico sorprendente que resulta de la combinación de dos activos como la gemcitabina y el erlotinib. Con la intención de ilustrar lo anterior, me permito dirigir la atención del seæor Examinador a las figuras 3 y 4 de la memoria descriptiva de la presente invención, en donde se muestra el efecto de inhibición del crecimiento tumoral en ratones, para dos diferentes lineas celulares (H460a y A549) de cancer pulmonar no microcItico (CPNM).

Los diferentes tipos de tratamientos administrados, comprenden: (I) un blanco que corisiste ünicamente el vehiculo a travØs del cual se suministra el activo, (ii) erlotinib oral a la concentración maxima tolerable (100 mg/Kg/dia), (iii) erlotinib oral en una concentración de 25 mg/Kg/dIa, (iv) gemcitabina a Ia concentraciÆn maxima tolerable (120 mg/Kg/dIa), (v) gemcitabina en una concentración de 30 mg/Kg/dIa, y (vi) una combinaciÆn de erlotinib con gemcitabina en concentraciones de 25 mg/Kg/dIa y 30 mg/Kg/dIa, respectivamente. En este punto, es preciso aclarar que la variable medida fue el volumen medlo del tumor en mm3.

Visto lo anterior, los resultados obtenidos son los siguientes:

- - Vehiculo
- - Eilotinib 100 mg/Kg
22130

- - Erlotinib 25 lug/Kg
- A-Gmcitabina 120 mg/Kg

- 000 -.--Gemcitahina 30 mg/Kg
’ loo ._J.Et1tinib 25 mg/K9 + G,mcitabit 30 mg/Kg _.
iaaa-

1.2 14 18 1B 20 22 24 28

Da post-implante de cd’lulas tummmora1e

S

Figura No. 3 Efecto de erlotinib y gemcitabina, individualmente o en combinación, sobre el volumen medio del tumor en el modelo de xenoinjerto de CPNMH4.0

12

430 C

H
a

CaIle 72 No. 5-83 Piso

LLOREDA
5, Bogota, D.C.

CAMACHO

Tel: 6069700 Fax

&

6069701

CO. AJOSE

_ r Vehiculo
- U--Erlotinib 100 mg/Kg

0110, ---Erlotinib 25 mg/Kg

- 4-Gnicitabina 120 mg/Kg

0401, -’-GGmcitabina 30 mg/Kg
_ r1.ti–b 25 mg/Kg Gemcitabina 20 mg/Kg -

2’3 3S 313 32 34 36 3841.3 42 44 4E 4l ED
Dias Post-imp1it d cØ1.15 tumoi1e

Figura No. 4 Efecto de erlotinib y gemcitabina, individualmente y en combinación, sobre el volumen medlo del tumor en el modelo de xenoinjerto de CPNMA549

Los resultados obtenidos muestran el sorprendente efecto tØcnico derivado de la combinación de la gemcitabina y el erlotinib en la inhibición del crecimiento del tumor, toda vez que Ia combinación de dosis bajas de erlotinib y gemcitabina presenta un efecto inhibitorio comoarable a los aue Dresentan Ia aemcitabina o el erlotinib solos ejjjnp concentración pue es considerada tóxica. Dicho resultado resulta sorprendente, toda vez que con la cuarta parte de la concentraciOri maxima tolerable de cada activo es posible alcanzar porcentajes de inhibición del crecimiento mejores que cuando se administra (inicamente cualquiera de los dos compuestos,

En este orden de ideas, me permito dirigir la atención del seæor Examinador a las enseæanzas del texto "Remington: The science and practice of pharmacy", 20th Edition, pÆgina 1123, donde se seæala que:

"Un medicamento puede afectar la respuesta de otro medicamento de forma cuantitativa. Por una parte, la intensidad de cada efecto terapØutico, o efectos secundarios, pueden aumentarse o suprimirse. Por otra parte, un efecto cualitativo diferente puede ser producido como respuesta. Los mecanismQs de tales
interacciones son muchos v no son comDrendidos en su totalidad. Un
medicamento puede no necesariamente afectar la calidad, intensidad inicial o el efecto de otro medicamento, pero puede causar profundos cambios en la duración del efecto. La

13

\ JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

naturaleza de Øste tipo de interacción generalmente es bien cornprendida, aunque no ha s/do todavIa probada para alguna cornbinación de medicarnentos en particular." (resaltado fuera del texto)

V siendo evidente que no es posible la predicción del efecto tØcnico derivado al mezclar dos componentes activos como son el erlotirilb y la gemcitabina en la misma formulación farmacØutica, resulta innegable el nivel inventivo de la solicitud que se encuentra actualmente en trÆmite, toda vez que se logran altos Indices de inhibición del crecimiento con concentraciones bajas de los componentes activos, IogrÆndoseasI una menor toxicidad comparada con la administración de uno solo de los activos (erlotinib o gemcitabina).

Ahora bien, Si a la luz de estos hechos tenemos en consideración lo expresado por la SecretarIa General de la Comunidad Andina, que en el Manual Andino de Patentes expresa con relación al Nivel Inventivo de una solicitud que:
01
"La pregunta a con testar es si teniendo en cuenta el estado de la tØcnica en su
conjunto existe alguna indicación que Ileve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la tØcnica mÆs cercano para resolver el problema tØcnico, de tal forma que liegue a un resultado que estuv/era inc/u/do en el
tenor de las reivindicaciones. " 3(resaltado fuera del texto)

Y en vista que dentro de la información revelada por el documento D2 no existe ninguna indicación que permita a la persona medianamente versada en la materia sugerir una combinación de gemcitabina y erlotinib como alternativa a las formulaciones farmacØuticas existentes que tienen utilidad como antiproliferativos y que ademÆs utilicen bajas concentraciones de dichos activos, es posible demostrar Ia includable altura inventiva de la presente solicitud.

De otra parte, seæala el seæorExaminador que:

"La reivindicación 5, reclama un mØtodo de elaboración de un rnedicarnento caracterizado porque se utilizan un inhibidor de quinasa de EGFR y gemcitabina. Dicha reivindicación no estÆ caracterizada por las etapas y condiciones de un mØtodo de elaboración de un medicarnento y solo rnenciona los componentes que se utilizan en el

rnisrno.

Secretarla General De La Comunidad Andina, "Manual para e/ examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los poises de la Comunidad Andina"; Lima, 2004; pÆgina 77.

14

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CalIe 72 No. 5-83 Piso 5 Bogota, DC, Tel: 6069700 Fax 6069701 \

Los documentos Dl y D2, que se refieren a cornposic/ones anticancerIgenas, muestran los principios activos med/ante los cuales esti car’acterizado el mØtodo de elaboración, por to tanto la presente re/vindicación, no tiene nivel inventivo, asI como las reivindicaciones 648 y 21, que reclaman un mØtodo de e/aboración de un rnedicamento, de acuerdo con la reivindicación 5, que no agregan n/nguna caracterIstica esenc/al de un mØtodo de e/aboración de un medicamento."

Frente a este particular, me permito seæalar que de las reivindicaciones objetadas
par el seæor Examinador (reivindicaciones 5 a 18 y 21), las reivindicaciones 16 y 18 (nuevas reivindicaciones 3 y 4), son las tnicas que se encuentran dentro del nuevo capitulo reivindicatorio y estÆn dirigidas a proteger novedoso e inventivo proceso de preparación de la composición farmacØutica que contiene erlotinib y gemcitabina.

En este orden de ideas, me permito dirigir nuevamente la atención del seæor Examinador a las enseæanzas del Manual Andino de Patentes, relevante publicaciÆn preparada par la Secretaria General de la Comunidad Andina, que con relación al nivel inventivo de un proceso seæala que:

"Si una reivindicación independiente es nueva e invent/va, tamblØn lo son sus ’7 reivindicaciones dependientes. De la misma manera, si un producto es nuevo e inventivo tambiØn lo set-an las reivindicaciones de proceso que necesariamente Ilevan a ese producto y a las reivindicaciones de proclucto." 4(resaltado fuera del texto)

Y siendo pues evidente la novedad y el nivel inventivo de la composiciOn farmacØutica reivindicada, es claro tambithn que el mØtodo para producir la composición es novedoso e inventivo tambiØn.

En vista de todo Ia anterior, es claro que Ja composición farmacØutica que contiene erlotinib y gemcitabina, que es objeto de Ia presente solicitud es inventiva a la luz de las enseæanzas de los documentos Dl y D2, por lo tanto cumple a cabalidad con lo establecido en el Articulo 18 de Ia Decision Andina 486 de 2000.

Secretaria General De La Comunidad Andina. ’Manual para el examen de solicitudes de patentes de !nvención en las oficinas de propiedad industrial de los paises de la Comunidad Andina",- Lima, 2004; pgina 80.

15

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
CaIle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, O.0 Tel: 6069700 Fax 6069701

7. CONCLUSION

En primer lugar, es necesarlo resaltar que a travØs de las modificaciones realizadas
at capitulo reivindicatorio, se hace completamente claro cual es el alcance de la materia reclamada en Ia presente solicitud, razón por la cual Se superan las objeciones presentadas a este respecto por el seæor Examinador.

De otra parte, a travØs de los argumentos preseritados se demostró que la materia objeto de la presente solicitud es novedosa a la luz de las enseæanzas de los documentos WO 02/45653 (Dl) y WO 2004/006906 (D2).

Finalmente, es preciso seæalar que a travØs de los argumentos presentados se demostró que la materia objeto de la presente solicitud preserita la altura inventiva exigida por la Ley, toda vez que las enseæanzas de los documentos WO 02/45653 (Dl) y WO 2004/006906 (D2), no sugieren ni motivan a la persona medianamente versada en la materia a obtener la materia de la solicitud en cuestión.

8. Anexo me permito presentar:

(a) Copia de la pÆgina 76 que corresponde at nuevo Capitulo Reivindicatorio que
consta de 6 nuevas reivindicaciones, que reemplaza al actualmente presentadp y en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

(b) Copia de la carÆtula y pÆgina 15 del documento de patente espaæola
ES 2338997;

(C) Copia de la carÆtula y pginas 4 y 5 de la patente mexicana MXPA 05009246;

(d) Copia de las pÆginas 287 y 292 del articulo Emp/eo de antibióticos en la
AlimentaciÆn de Cerdos",de Shimada Miyasaka;

(e) Copia de las pÆginas 1 y 2 del artIculo "Concentraciones plasmÆticas de
digoxina en cuatro esquemas terapØuticos de uso comün en la prÆct/ca c/In/ca", de Reinbach, et. al.; y

(f) Copia de la cartula, contracarâtula y prólogo del texto Anticoagu/ación",
publicado por la Sociedad Colornbiana de Cardiologia y Cirugla Cardiovascular.

iI

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO
Cane 72 No. 5-83 Piso 5, Bogota, D.C. TeL 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la Iuz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

SeæorSuperintendente,

J4
EAlqALOREDA(

t
RICAURTE
T.P. 53.215

17

76 -

Reivindicaciones
1. Una composición farmacØutica, en particular para su utilización en el tratamiento del cancer, que quo consiste de erlotinib y gemcitahina, con un transportador farmac6u-
5 ticamente aceptable.
2. La composiciÆn farmacØutica de la reivindicación 1,
en la que erlotinib estÆ presente en forma de una sal de hidrocloruro.

3. Un mØtodo de preparación de una composiciôn farrna-
10 cØutica para el tratamiento de tumores o metastasis tumora-
les en un paciente, quo consiste en la combinación de gem-citabina con erlotinib.
4. El mØtodo de la reivindicacióri 3, quo tambiØn corn-
prende la combinación de un transportador farmacØuticarnente
IS aceptable con la gemoitahina y erlotinib.
5. Una composición farmacØutica, en particular desti-nada al tratamiento del cancer, quo consiste de (i) una prirnera cantidad efectiva de erlotinib o do una sal farrna-cØuticarnente aceptable del mismo; y (ii) una segunda canti-
20 dad efectiva do gerncitabina.
6. Una cornposición farrnacØutica, en particular desti-
nada al tratamiento del cancer, quo consiste do (i) una primera cantidad subterapØutica de erlotinib o do una sal farmacØuticarnente aceptable del rnismo; y (ii) una segunda
25 cantidad subterapØutica de gerncitabina.

09 OFICINA ESPAJOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPA

Nimero de publicaciOn: 2 338 997

Int. Cl.:
A61K 31/422(2005.01)
A6IK 31/435(2006.01)

TRADUCCION CE PATENTE EUROPEA

(S NUmero de soiicitud europea: 02738154.0
(S Fecha de presentación: 07.06.2002
(S Nimero de publicación de la solicitud: 1411932
(5 Fecha de publicaciOn de la solicitud: 28.04,2004

(9 TituIo: Terapia de combinación do oxazolidinonas sustituidas.

(5 Prioridad: 20.06.2001 DE 101 29725

(S Fecha de publicación de la mención

14.05.2010

(S Fecha de la publicaciôn del folleto de la patente

14.05.2010

(S Titular/es:

Bayer Schering Pharma Akliengesellschafl MUllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

(S Inventor/es: Straub, Alexander;

Lampe, Thomas;
Pernerstorfer, Josef;
Perzborn, Elisabeth;
Pohlmann, Jens;
Rohrig, Susanne y
Schlemmer, Karl-Heinz

(S Agente: Carpintero Lopez, Mario

T3

CID Aviso: En el plazo de nueve moses a contar desde la fecha do pubiicación en el Boletin europeo de patentes, do la menciórl de corlcesión de Ia patente europea, cualquier persona podrÆ oponerse ante la.Oficina Europea
de Patentes a la patente concedida. La oposición deberÆ formularse per escrito y estar motivada; sOlo se
considerarÆ come formulada una vez que se haya realizado ci page de la tasa de oposiciOn (art. 99.1 del
Convenlo sobre concesión de Patentes Europeas).

Vcrta dc facfcalc,s Oficina Espaftola dc Patcntcs y Marcas, P’ dc la Castcllana, 7 - 2807] Madrid

ES2338997T3

Los compuestos de fOrmulas (11), (III), (TV) y (VI) son en si conocidos pot el experto o preparables mcdiantc proccdimientos hahituales. Para las oxazolidinonas, particularmente las 5-(aminometi1)2’oxooxazo1idinas necesarias, v6anse los documentos WO-A-98/01446; WO-A- 93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker ci al.,.J. Med. Chem. 1998, 41, 3727; S. J. Hrickner ci al,,!, Med. Chem. 1996,39,673;W A. Gregory ci al,]. Med. (hem. 1989,32, 1673,

1-s un compucsto A) preferido de formula (I) para empieo en combinacioncs La 5-eloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3 oxo-4-rnorfolinil)fcnil]- I,3-oxazolidin-5-iI }metil)-2-tiofenocarhoxamida, ci compuesto del ejemplo 44.

Las coinhinaciones segdn la invenciOn son particularmente adecuadas para La profilaxis y/o ci tratamiento de trom-
0 hosis arteriales y embolias en enfermedades cardiacas coronarias, aiteraciones de la circulaciOn cerebrovascular y
aiteraciones de Ia circulaciOn arterial perifrica. Las corohinaciones de oxazolidinonas de fOrmula (1) con inhibido-res de la agregaciOn dc piaquetas, ant.icoagulantcs y/o lThrinoliticos son adems particularmente aciccuadas para Ia profilaxis yio ci tratamiento de tronibosis venosas y embolias pulmonares.

15 Los principios activos de comhinación individuales son conocidos en la bibliograffa y obtenibles comercialmente en su mayorfa. Pucden utilizarse eventuaimente, al igual que las oxazolidinonas de fOrmula (I), en dosis eficaces suhteraputicas.

Para la profilaxis y/o ci tratai-niento de enfermedades vasculares arteriales, es adecuada una terapia de combina-
20 ciOn de oxazolidinonas de formula (I) hipolipidemiantes, particularmente con inhibidores de HMG-CoA-(3-hidroxi-3-
rnetilglutariL-coenzima A) reductasa como, por ejemplo, cerivastatina (rivastatina, Baycol; documento US 5.177.080), lovastatina (Mevacor; documento US 4.231.938), simvastatina (Zocor; documento US 4444.784), pravastatina (Pra-vachol; documento US 4.346.227), fluvastatina Lcscol; documento US 5.354.772), atorvastatina (Lipitor; documento US 5.273.995) o con productos teraphuticos coronarios/vasodilatadores, particularmente inhibidores de ACE (enzima
25 conversora de angiotensina) como, per ejemplo, captopril, lisinopril, enalapril, ramipril, cilazapril, hcnazcpril, fosino-
prii, quinapril, perindopril; antagonistas de receptor de All (angiotensina 11) como, por ejemplo, embusartÆn (docu-mento US 5.863.930), iosartÆn, valsartÆn, irhesartdn,candesartÆn,eprosartÆn,leniisartÆn;antagonistas de adrenocepto-res &57lig; como, por ejemplo, carvediloi, aiprcnolol, hisoprolol, acehut.oloi, atcnolol, betaxoiol, carteolol, metoprolol, nadolol, penhutolol, pindolol, propanoiol, timolol; antagonistas de adrenoceptores alfa I como, por ejemplo, prazo-
30 sina, bunazosina, doxazosina, terazosina; diurhticos coma, per cjcmpio, hidroclorotiazida, furosernida, hurnctanida,
piretanida, torasemida, amiiorida; dihidralazina; bloqueantcs del canal de caicio como, por ejemplo, vcrapamiio, dii-tiazem o derivados de dihidropiridina como, por ejemplo, nifedipina (Adaiat) o nitrendipina (Bayotensin); sustancias que causan una elevaciOn del nivei de monofosfato de guanosina cIclico (GMPc) como, per ejemplo, estimulantes de
la guaniiatociclasa soluble (documeritos WO 98/16223, WO 98b16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780 y WO 01/19778).

EL objetivo farmacoterapdutico del tratamiento de una enfermedad cardiaca coronaia ya exislente es Ia ehminaciOn
de la desproporciOn entre oferta dc oxigeno y demanda dc oxigeno cii las regiones del rniocardio alcctadas por isque-
40 mia. Para ci tratamiento en una enfermedad cardiaca coronaria ya existente, es per tanto particularmente adecuada ma
terapia de comhinaciOn dc una oxazolidinona de fOrmula. (I) con productos terapØuticos coronarios, particularmente con antagonistas de adrenoceptores &szhg;; inhibidores de ACE (enzima conversora dc angiotensina); antagonistas de
receptor de A-li (angiotensina TI), preparados nitrados como, pot ejemplo, 5-mononitrato de isosorbida, dunitrato de
isosorhida, trinitrato de gLicerol; sustancias que causan una eievaciOn del nivel de monofosfato de guanosina ciciico
4.5 (GMPc) y hloqueantes de canal de calcio. La mayorfa de estos compuestos se utilizan tambidn para la terapia de Ia
hipertensiOn.

Para reabrir VaSOS ocluidos tromhOticos, se ha probado la terapia trombolItica con activa.dores de plasminOgeno .(tromholIticos/iIhrinolIticos) como, par ejemplo, activador de pLasminOgeno de tejido (t-PA), estreptocunasa, retepiasa a urocinasa, La administracido Onica de activadores de plasminOgeno no impide sin embargo on crecimiento adicional
del trombo. Las altas dosis de activadores de plasminOgcno pueden significar adcnids on riesgo elevado de hemorragia.
La toma combinada de un tromhoiftico con una oxazolidinona de fOrmula (I) para la apertura dc vasos ocluidos trom-
bOt.icos en cnfcrmedad cardiaca coronaria, alaqucs isquOmicos transitorios, apopiejfa. cerebral, cnfcrnicdades ociusivas
arteriales perifhricas y embolias puimonares inipide tin crecimiento adicional del trombo mediante La unhibiciOn dc la
ss formaciOn de tromhina y evita. per tanto ci riesgo de una nueva ociusiOn. Ademhs, con una terapia de combinaciOn de
un ti’omholitico y una oxazolidinona de fOrmula (I), puede bajarse la dosis terapOutica necesaria del trombolitico, To que conduce a i.ma reducción de las complicaciones hemorrhgicas y pot tanto representa una ventaja elevada frente a
la m000terapia.

60 Las oxazolidinonas dc fOrmula (I) pucdcn administrarse tamhiØn en comhinación con otras sustancias anticoa-gulant.es eficaces (anticoaguLantcs) para Ia profilaxis y10 el tratamiento de enfermedades tronihoembOlicas arteriales, intracardiacas y venosas. La terapia de combinaciOn de oxazolidinonas de fOrmula (I) particularmente con hcparina (ITPH), heparinas de hajo peso molecular (NMI-I) coma, por ejemplo, tiazaparina, certoparina, parnaparifla, nadropa-runa, ardeparina, enoxaparina, reviparina, dalteparina a inhibidores dc tromhina directos coma, por ejemplo, hthtdina,
65 conduce a un efecto antitrombOtico reforzado. Las oxazolidinonas de fOrmula (I) pueden administrarse tamhidn en
combinaciOn con sustancias inhibidoras de La agregaciOn de plaquetas (inhibidores de la agregaciOn de piaquetas, inhibidores de la agregaciOn de trombocitos) para la profilaxis y/o ci tratamiento de enfermedades tromhoembOlicas arteriales, intracardiacas y venosas. P.o una lesiOn endotelial, se Llega ala adhesiOn ala pared y la activaciOn dc plaque-

15

MInstituto (1) MX PA05009246 A

de la Propedad

(12)

Industrial OEM

SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación: 19/10/2005 (51) Int, Cl-’: A61 3114188, A61 K 31/4196,

A61 K 31/436, A61 K 31/5685, (22)
(21)

Fecha de preseritación: 30/08/2005
NUmero de solicitud: PA05009246 A61 K 45/06, A61 P 35/00

(86) Niimero de solicitud PCT: US 04/06354
(87) Nümero de publicaciôn PCT: WO 2004/078133 (1610912004)

(30) Prioridad(es): 05/03/2003 US 601452,289

(71) Solicitante:
WYETIL*

Five Giralda Farms 07940 Madison New Jersey US

(72) Inventor(es):
ROBERT T. MAGUIRE
5708 Ridgevlew
Drive Doylestown Pennsylvania 18901 US

(74) Representarite:
JAVIER UHTI-IOFF ORIVE.*
Hamburgo No. 260 Distrito Federal 06600 MX

(54) Titulo: COMBINACIONES ANTINEOPLASICAS.
(54) Title: ANTINEOPLASTIC COMBINATIONS COMPRISING A RAPAMYCIN DDERIOVATIVE AND AN AROMATSE
INHIBITOR.

(57) Resumen

Esta invencion proporciona el uso de una combinacion de CCI-779 o 420(2-hidroxi)etil rapamicina y un inhibidor de aromatasa y el uso de la misrna para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de neoplasmas.

(57) Abstract

This invention provides the use of a combination of CCk779 or 42-0-(2-hydroxy) ethyirapanycin and an aromatase inhibitor and the use thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of neoplasms.

del. tumor humano de diversos tipos histol69icos. Los gliomas fueron particularmente sensibles a CCI-779 y el compuesto fue activo en un modelo de glioma ortotôpico en ratones desnudos. La estimulación inducida por el factor de crecinuiento
5 (derivado de las plaquetas) de una linea celular de glioblastoma humana in vitro fue suprimida marcadamente por CCI-779. El creciTniento de varios tumores pancreâticos humanos en ratories desnudos asi como una de dos lineas del cancer de mama estucliadas in vivo tamblØn fueron inhibidas por CCI-779.
. 10 Descripción Detallada de la InvenciOn
Esta invenciOn proporciorla el uso de combinaciones
de CCI-779 y un irihibidor de aromatasa como quimioterapia combinada antineoplÆsica. En particular, est_s combinaciones son ütiles en el tratarniento de cancer renal, cancer del
15 tejido suave, el cancer de mama, el tumor neuroendocrino del
pulmOn, cancer cervical, cancer uterino, cancer do la cabeza y del cuello, g1iom, cancer de las cØlulas del pulmón no peq-uefias, cancer de prôstata, cancer pancreÆtico, el linfoma,
el melanoma, cancer del pulrnón de cØlulas pequeflas, cancer de
20 los ovarios, cancer del colon, cancer esofªico, cancer gÆstrico, la leucemia, cancer colorrectal, y cancer primario desconocido. Esta invenciôn tambin proporciona combinaciones
de CCI-779 y un inhibidor de aromatasa para su use como quimioterapia de combinación antineoplâsica, en las cuales la
25 dosificación de ya sea la CCI-779 o el irthibidor de aromatasa

a

5 A?

o ambos son utilizados en dosificaciones subterapØut–camente efectivas. El letrozol es el irthibidor de aromatasa preferido. Esta invención tamb–n proporciona el usa de combinaciones de 42-0-(2--hidroxi)etil rapamiciria y un
5 inhibidor de aromatasa cotno quimioteapia de comnbinac–ôn antineoplâsica. La preparaciOn de 42-0-(2-hidroxi)etil rapamicina es descrita en la Patente US 5,66,772 la cual es incorporada por ci preserite para referencla.
Cuando se utiliza de acuerdo con esta invenc–ôn, el
10 trinino ’tratatniento" significa tratar a un rnamif era que tiene
una enfermedad neoplÆsica proporcionando a tal mamifera una cantidad efectiva de una combinación de CCI-779 y un ithibidor
de aromatasa con ci prop6sito de irthibir el crecimiento del neoplasma en tal mamIfero, la erradicaciôn del neoplasnia, o ci

15 alivio del mamIfera.
Cuarido se utiliza de acuerdo con esta invención, ci
tØrmino "proporcioriar" con respecto a proporcionar la combinaci6n (incluyendo la administraciôn sirnult.nea, separade.
o secuencial de los componentes de la cornbinaciOn), significa
20 administrar ya sea directamente la combinaciôn, a adniinistrar
un profªrmaco, derivaclo, a anÆlogo de uno o ainbos de los componentes de la cornbinación que forrnarÆn una cantidad efectiva de la combinación dentro del cuerpo.
La aromatasa es una enzima la cual convierte los
25 andrôgenos a estrona. La estrona puede ser convertida a

EMPLEO DE ANTIHIOTICOS EN LA ALIMENTACION DE CERDOS

M.V.Z. MS. Ph.D. A. SFIIMADA MIYASAKA

Inve.siigadoi, I)epar1aine;iio de Wu/rjc:ión 4njrna/Inst’Iwo Nacionol de investigaciones Pecuacias, S.A. C.

I. introduccion 287

Ii. Modo de acciOn 288

I. Metabóiico 288
2, Nutricional 289
3, Preventivo 289

ITT. investigaciones recientes 290

T. Efccto sobre ci crecimiento 29

2. Efecto sobre la rcproducciOn 0

291

IV, L.egislaciOn 291

I. Restricciones al empleo de antibióticos 292

Retºrencias 293

I. IntroducciOn

En los Oltimos cincuenta alias, la producción animal se ha incrementado notablemente gracias a Ia información cientIfica y tecnoiógica lograda en niedicina veterinaria y en zootecnia. La ciencia de la nutrición es probabieniente una de]as que mÆs han colaborado en ci avance mencionado, lo cual resulta Iógico si se reconoce que, desde ci punto de vista económico, la alimentación constituye mÆs del 60% del costo tie la producciÆnpecuaria.

287

4

292 CIENCIA VETNRINARIA

"Aqueilos animates que han recibido cantidades ya sea suhterapºuticas o terapØuticas de antibióticos y sulfonamidas en ci aliniento, pueden ser depósitos de bacterias patÆgenas y no patógenas resistentes a los antibióticos. Estos depósitos de patogenos pueden producir infecciones en ci humano."
"La prevalcncia de bacterias no patógenas y patOgenas multiresistentes y transmisoras del factor R ha aumentado en los animales y ha sido relacionado con el empleo de antibióticos y sulfonamidas."

"Se han encontrado organismos resistentes a agentes antibacterianos, en la came y productos cÆmnicos."
"Ila hahido un aumento en la presentación de bacterias resistentes a antibióticos y sulfonamidas, en ci hombre,"
Las conclusiones, alcanzadas por ci comit6 de la FDA, asi como la iegislación propuesta, fueron dadas a conocer en 1972 y se resumen a continuación (47).

I. Resiricciones al enipieo de antibidticos

a) Los agentes antimicrobianos de uso hurnano", deben ser
prohibidos como estimulantes del crecimiento y para uso subterapØutico
en animates. La lista inciuye: tetraciclinas, estreptomicina, dihidroestreptomicina, sulfonamidas y penicilinas.
. h) El uso de los agentes antimicrobianos mencionados y de la neonlicina, debe ser reservada para terapia, a menos que satisfagan los criterios estahiecidos por ci comitØ mencionado, en cuanto a la inocuidad y la eficacia como estimulantes del crecimiento o para cualquier uso subterapØutico; estos antihióticos dehen ser empleados solamente por prescripción del medico veterinario a niveles terapCuticos y solo en tratamientos de corta duraciOn.
c) Quc aquellos antihiOticos especificos contra bacterias resis tentes
a los antihióticos y que son criticos para la terapia del honbre y los animates, sean prohibidos para su uso en los alimentos. Sc mencionan: cloranfenicol, penici linas scm isintØticas, gentamicina y kanamicina.
Que los antibiOticos que se ha demostrado son efectivos y esenciales en ia terapia de ciertas enfermedades de los animates y que son selectivos para la resistencia mO Itiple mediada por ci factor R, dcbcn ser disponibies sóio para usos terapCuticos de corta duraciOn y por prescripción del medico veterinario.
(1) Que se requiera que ci etiquetado de los alimentos indique Ia cantidad de antibiOtico empleado.

1i/08/2010 Revista mØdica de Chile - Concentracio...

-rticulos --.---- 1bi.squeci do articulos-1

F O c r1111ii tj

Revista mØdica de Chile
version impresa ISSN 0034-9887

Rev. wed. Chile v.131 n.4 Santiago abr. 2003

do!: 10.4067/S0034-98872003000400004

Rev Med Chile 2003; 131: 373-380

Concentraciones plasmticas de
digoxina en cuatro esquemas
terapØuticos de uso comn en la
prctica clinical

Rolando Reinbach H, Lorenzo Villa Z1, Paolo Giraudo T, Reinaldo Venegas A, Pola FernÆndez R.

Digoxin plasma levels in patients
using four common therapeutic
schedules

Servicios

Servicios personalizados

Articulo en XML

Referencias del articulo

Como citareste articulo

i. Citado por ScIELO

Citado por Google

Similres en SciELO

Similres en Google

Traducci6n automtica

L.. EnvirarticuIo por email

Background: The different therapeutic schedules used for the prescription of digoxin have little theoretical support. Aim: To measure digoxin plasma levels in patients using four different prescription schedules. Patients and methods: Four groups of patients were studied. Group I corresponded to 56 patients taking digoxin 0.25 mg/day, from Monday to Friday. Group II corresponded to 30 patients taking digoxin 0.25 mg/day, from Monday to Saturday. Group III corresponded to 53 patients taking digoxin 0.25 mg/day continuosly. Group IV corresponded to 36 patients taking digoxin 0.125 mg/day continuosly. Plasma digoxin levels were measured in two consecutive Mondays before taking the daily dose of the drug. Serum creatin/ne was also measured and creatinine clearance was calculated. The therapeutic plasma concentration range was set between 0.5 and 2 ng/ml. Results: Mean plasma digoxin levels were 1.15–0.8 ng/ml in group I, 1.4–0.55 ng/ml in group II, 1.68–0. ng/ml in group III and 1.14–0.43 ng/ml in group IV. 93% of patients in group I, 80% of patients in group II, 75% of patients in group III and 94% of patients in group IV had therapeutic digoxin levels. A low crea tin/ne clearance, an age over 65 and interactions with other drugs were risk factors associated with supra therapeutic levels, mostly seen in group II and group III with 20016 and 2411)o respectively. Conclusions: Most patients using digoxin with different therapeutic schedules had plasma drug levels within the therapeutic range (Rev Med Chile 2003; 131: 373-80).

(Key Words: Cardiotonic agents; Digoxin; Pharmacokinetics)

Recibido el 5 de agosto, 2002. Aceptado en version corregida el 20 de enero, 2003.
Facultad de Medicine, Universidad de Concepción, Unidad AcadCmica Hospital Las
Higueras de Talcahuano.
lAlumno Quimica y Farmacia
25 q U im co
3Profesor Asistente Quimica y Farmacia, Fecultad de Farmacia, Universided de ConcepciOn

El uso de digoxina en medicina, particularmente en cardiologla es frecuente, siendo su principal indicación en la fibrilación auricular para el control de la frecuencia ventricular, sin desmerecer su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, aun con ritmo

Tanto la fibrilación auricular como la insuficiencia cardlaca son ms frecuentes en personas de mayor edad, quienes debido a problemas propios del envejecimiento tienden a presentar menor masa corporal, disminución de la función renal y frecuentemente el uso de mItiples fÆrmacos. Dado que la digoxina mantiene un estrecho margen terapØutico con los niveles de toxicidad, su uso requiere una dosificación cuidadosa, con claro conocimiento de su metabolismo, distribución, efectos adversos y la interacciÆn con otros

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=...

V2/08/201O Revista mØdica de Chile - Concentracio...

rango terapeutico fluctua generalmente entre 0,5-2,0 ng/ml, con mayor eficacia a mayor concentracion f especialmente cronotrópica negativa en la fibrilación auricular, y en menor grado en su efecto inotr6pico’12’-. C)
La mayor concentración conlieva a su vez un mayor riesgo de toxicidad, al acercarse o sobrepasar el rango
superior. Esto explicaria los diferentes esquemas terapØuticos que se observan en la prctica mØdica, basados generalmente en la respuesta clinica del paciente, pero sin un fundamento teórico que los avale.

El objetivo de este estudio es determinar concentraciones plasmÆticas alcanzadas con el uso de digoxina en 4 esquemas terapØuticos, comnmente observados en la prctica clinica.

Pacientes y mØtodo

Pacientes. Previo corisentimiento informado, se incluyó un total de 175 pacientes, que cumplIan con alguno de los esquemas terapØuticos a estudiar, y que estaban ingiriendo el fØrmaco al menos durante un rrs previo al estudio Se consideró este perlodo, con elfin de asegurar un nivel plasmÆtico mÆsestacionario, sabiendo que con el uso de un comprimido de digoxina al dia (0,25 mg), se logra la nivelación plasmÆtica entre 7 y 10 dias’’k Aquellos pacientes que mostraban cierta inseguridad en el esquema terapØutico en uso, fueron excluidos del estudio. Los pacientes provenian en su gran mayoria del policlinico de cardiologia o pacientes hospitalizados del Hospital Las Higueras de Talcahuano, y en menor cantidad del policlinico de cardiologia del Hospital Clinico Regional de Concepción o de una consulta particular.

Todos los pacientes tomaban digoxina del misrm laboratorio, en comprimidos ranurados de 0,25 mg. Las indicaciones del frmaco fueron preferentemente la presencia de fibrilación auricular con o sin insuficiencia cardiaca y la insuficiencia cardiaca con ritrno sinusal en un porcentaje menor. Los frmacos mâs comünrnente asociados al tratamiento fueron los inhibidores de Ia ECA, diurØticos, bloqueadores del calcio del grupo dihidropiridInicos y ocasionalmente antiarritmicos.

Se estudiaron 4 esquemas diferentes de dosificación con digoxina:

Grupo I: 0,25 rrig de digoxina al dia de lunes a viernes.
Grupo II: 0,25 mg de digoxina al dia de lunes a sØbado.

.

Grupo III: 0,25 mg de digoxina al dia sin interrupción.
Grupo IV: 0,125 mg de digoxina al dia sin interrupción.

Procedimiento. A cada paciente se le ton-6 una muestra de sangre a partir de las 8 h AM en tubo sin anticoagulante durante dos lunes consecutivos, sin que el paciente hubiese ingerido el fØrmaco el dIa de la toma de muestra. Se determinó la digoxina plasmÆtica en ng/ml, y la creatinina plasmtica en mg/ml, esta ültima solo en la primera muestra.

Se obtuvieron los antecedentes cilnicos respecto al uso de otros fÆrmacos, la edad, sexo, talla y peso, junto a una entrevista personal, inicialmente espontânea y luego dirigida a los diferentes sintomas adversos del frmaco en las 2 oportunidades, para cerciorarse de la adhesion al uso del fØrmaco en estudio, y precisar posibles efectos colaterales. La funciOn renal de cada paciente fue calculada mediante el clearance de creatinina segün a fOrrrula
de Cockroft y Gault’2.

Clearance creatinina: (140-edad) x peso real (kg)

72 x creatinina en plasma (mg/dl)

x 0,85 (mujeres)

. Se consideró insuficiencia renal en los pacientes con un clearance de creatinina calculado <50 ml/min. Coma factores de riesgo adicionales de mayores niveles plasmØticos de digoxina se consideraron los pacientes mayores
de 65 aæos y la interacciOn con algunos

TØcja de laboratorlo. Para la determinación de digoxina en plasma se errleó una tØcnica de enzima
inmunoanÆlisis fluorimØtrico.

El fundamento consiste en unir el fÆrmaco presente en el plasma con anticuerpos antidigoxina. A la fracción ligada
del anticuerpo se le agrega una enzima y luego un sustrato. La cinØtica enzimÆtica sevalora por fluorescencia.

La sensibilidad del mØtodo varia entre 0,3-4,0 ng/ml.

La concentración plasmªtica de digoxina considerada terapØutica para este estudio fue 0,5-2,0 ng/ml. Niveles subterapØuticos se consideran par debajo de 0,5 ng/ml y supraterapØuticos por sabre los 2,0 ng/ml,

EstadIstica. Los datos recolectados en este estudio se traspasaron a una base de datos en Excel 6.0, y se utilizó
el programa STATA 6.0(r) para el anÆlisis estadistico. Para determinar significación se utilizO el an&isis de varianz
de una via, y a travØs de la dÆcima de Tukey HSD para la significancia entre los cuatro grupos.

http://www.scielo.cI/scielo.php?script=,,, 2I

- 77

S..,,. - . . -. .. -;’1.Iw,

w p p

____

t
74

Vi14

7.
WNW

IF

Aw

ROE

4 S’-,- si’p$"Ø

:/’ : . . . ___

Editor

rmondo GeDrtiz, j EDAD

k COLOMBIANA . ’. DECARDIOEOGIAY ’ Co

CR(GIA CARDIOVASCULAR Enrique
j

[IJ

Advertencia

Los autores, coautores y editores han ra/dado su mayor eituerzo para que /8 intormaciOn registrada en esta obra sea actualy veraz. Dado que la medic/na es una ciencia con Un desarrollo continuo y acelerado que irnpone cambios permanentes, y trente a (a posibfl/dad de errores humanos durante cada uno de los procesos de ejecuciOn de esta obra, desde la elahoracibn de los manuscritos par los autores y coautores hasta la impreslOn filial,of /os ed/torts ni cualquier otra persona que haya pod/do colaborar en la preparacidn de este documento, garanh/zan gut la informac/On contenida sea en su total/dad precisa a camp/eta. Por tanto, recamendamos que toda intervenciOn o recomendaciOn terapØutica sea producto del anal/s/s camp/eta de la intormaciOn ex/stente, deljuicio c/in/coy de la ind/vidual/zaciOn en estas dec/s/ones frente alpac/ente.

Reservados tados los derechos,
Prohibda la repro/usc/on total a parc/al de esta obra par cualqu/er media, sin ci permiso escrito de la Soc/c/ad Colombiana de Card/aNglo y Cirugia Cardiovascular

Clinica de Aiaticoaguación
Primera Edición, 2005
Obra campleta: ISBN 958-97065-6-8

2005 Sociedad Colombiana de Cardiologia y C/rug/a Cardiovascular
Avenida 9’ Na. 126-18/30. Ct/c/na 201. Bogota, D.C.
l’el6fonas: 5231640 - 5231650 - 5230044 - 5230012 www.scc.org.co

Carrec electrOn/cu: publicaciones'scc.arg.co

Editor
Armando Gómez Ortiz, MD,
Co-editor

Enrique Me/gate/a Rojas, MD.
Coordinación editorial y coniercial
Maria Eugenia CalderOn Barraza
llustración de carÆtula
Yataro Interact/va

Corrección de texto y estilo
Adriana Maria Jaramillo Castro, Lic, LM,
Diagramacion y composición electrónica
Adriana Cart/s Corchuela
tmpresiàn
Panameri saab Formas e Impresos
Impreso en Colombia
Printed in Colombia

Anticoagulación

Pro"logo

F/usa de anhicoagu/ac/On en var/as paining/as do ía onformodad cardio corebra vascular, su dif/dil
control on los casos do terapia oral crOnica, as/coma los variados cr/tel/os para su mariojoycontrof en
suma a los frecuentes casos do sobreanticoagu/aciOn 0 al LISO subtorapOut/co do ía medicac/On en
pacientes delterritorio nacionaf motivO ala Sociedad Colombiana de Card/o/og/ay C/rug/a Cardiovas-
++______ cu/ar a promaver Ia revisiOn do dicho tema a cargo de un grupa multidisc/p/iriar/o de expertos.

En un aspecto de tan vasta importancia, en of cuaf hay multiples ovidenc/as acorca do so efecto
benOlico coma agonies terapOuticos concomitantes en e/ maneja medico de variadas situadiones
ci/nicas do palo/ngia cardiovascular; es indispensable quo old/n/co conozca no sOlo las bases actualos
do/s/stoma do coagulaciOnyfibrinolItico, s/no las/nd/can/ones para olusa do ía terapia anticoagulanto,
las vIasy dos/s do administraciOn, ylos mOtodos paracf/nicos para su apmopiado control

La d/tusiOn do oslo canocimiento y la bUsqueda do ía unificac/On do cr/for/os, son modidas indispensables para quo elpacionte, fin U/I/mo de la prOct/ca mOd/ca, goce de los bonef/c/os quo aporta esta torap/a y adomOs so minim/con/os etoctos socundarios parpos/b/o sobreant/coagu/ac/On, con ci objet/va do disminu/rolnUmero do pacientos quo aUn halo torap/a crOnica, no obtienon ins bonefin/as do ía misma par usa subtorapOut/co. Tales motivos indujoron a impulsar ía creac/On do cI/nicas a unidados do anticoagulaciOn 0, al menos, a /ntonsificar /a proparac/On del personalprofosional de la sa/ud oncargado del control do estos pac/ontos.

La labor ojecutada par of Editor; as/coma/a rospuesta a so convocator/a do todosy cada uno do las co/abaradores do esta nuova publicac/On, morocen todo nuostro agradecimiento toda voz quo campartieran so conocimiento yin pusioron a disposic/On doicuerpo medico colomb/ann. En nombre de la Sociodad agradocomos a oslo grupa do capart/cipesy deseamas quo esta obra cumpia con la final/dad do 051/mu/ar elconacimienta mOd/co ysu apl/cac/On c//n/ca en elOrea de la anticoago/ac/On on las palo/ag/as cardio corehrovascuiaros,

Daniel JosØ Charria Garcia, MD,
Prosidento,
Soc/odad Colambiana do Card/a/ag/a y C/rug/a Cardiovascular

rA
SV() 2(04/00(906 PCT/1JS2003/022026

polycythernia vcra, lymphoma (Hodgkin’s diea non-Hodgkin’s disease),
Wald enstrom s ni.a roglohulinemia,heavy chain.discase, and solid tumors such
as sarcomas and carcinomas (e.g., fibrosarcoma, myxosarcoma, liposarcoma, chond.rosarcoma, osteogenic sarcoma, chordoma, aniosarconia
ndothel iosarcoma, lympha.ngfosarcoma, lymphangioendotheliosarconia, synovioma,:rnesotheiioma, Rwing’s tumor, leiomyosarcoma, rhabdomyosarcoma, colon carcinoma, pancreatic cancer, breast cancer, ovarian cancer, prostate
cancer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, adenocarcinoma, sweat gland carcinoma, sebaceous gland carcinoma, papillary carcinoma, papillary
’10 ad enocarcinomas, cystadenocarcinoma, medullary carcinoma, bronchogenic
carcinoma, renal cell carcinoma, hepatoma, bile duct carcinoma,
chonocarcmoma, seminorna, embryonal carcinoma, Wilm’s tumor, cervical cancer, uterine cancer, testicular cancer, lung carcinoma, small cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carcinoma, glioma, astrocytoma.,
15 medullobiasto.ma, craniopharyngi.o:rn.a, ependym(-Yrri.a, pinealoma,
hemangioblastoma, acoustic neurorna, oligodenrigliorna, sei:iwannoma,
meningioma, melanoma, neuroblastoma, and retinoblastoma).

Formulation of Pharmaceutical Compositions
20 Pharmaceutical compositions of the invention may he by any suitable
. . means that results in a concentration of the compound that is antiproliferative
upon reaching the target region. The compound may he contained in any
appropriatc amount suitable carrier substance, and is generally present in
an amount of 1-95% by weight of the total weight of the composition, The
25 composition may he provided in a dosage fonn that is suitable for the oral,
parent.et’al (e.g., intravenously, intramuscularly), rectal, cutaneous, nasal, vaginal,
inhalant, skin (patch), or ocular administration route. Thus, the composition may
be in the form of, e.g., tablets, capsules, pills, powders, granulates, suspensions, emulsions, solutions, gels including hydrogels, pastes, ointments, creams,
30 plasters, drenches, osmotic delivery devices, suppositories, enenas, injectables,
implants, sprays, or aerosols. The pharmaceutical compositions may be

30

w 0 2004/006906 PC1/1JS2003/022026

fhrniu lated according to conventional pharmaceutical practice e.g.,
Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20th ed.), ed. R. Gemiaro, Lippiiicott Williams Wilkins, 2000 and Encyclopedia ofPharmaceutical Technology, eds. J. Swarhriek and J. C. Boylan, 198-1999, Marcel Dekker, New
5 York).
Pharmaceutical compositions according to the invention may be
formulated, to release the active compound substantially immediately upon administration or at any predetermined time or time period after administration.
The latter types of compositions are generally known as controlled release
10 formulations, which include (i) formulations that create a substantially constant
concentration ofthe drug within the body over an extended period oftime; (ii) formulations that after a predetermined lag time create a substantially constant concentration ofthe drug within the body over an extended period of time; (iii) formulations that sustain drug action during a predetermined time period by
15 maintaining a relatively, constant, effective drug level in the body with
concomitant minimization of undesirable side effects associated with fluctuations
in the plasma level of the active drug substance (sawtooth kinetic pattern); (iv) fon-nu.littions that localize drug action by, e.g., spatial placement of a controlled release composition adjacent to or in the diseased tissue or organ; and (v)
20 formulations that target drug action by using carriers or chemical derivatives to
deliver the drug to a particular target cell type.
Administration of compounds in the form of a controlled release
formulation is especially preferred in cases in which the compound. has (i) a narrow therapeutic index (i.e., the difference between the plasma concentration
25 leading to harmful side effects or toxic reactions and the plasma concentration
leading to a therapeutic effect is small; in general., the therapeutic index, TI, is defined as the ratio ofmedian lethal dose (UJ50) to median effective dose (ED50)); (ii) a narrow absorption window in the gastro-intestinal tract; or (iii) a very short biological half-life so that frequent dosing during a day is required in
30 order sustain the plasma level at a therapeutic level.

31

WO 2004/006906 PCT/US2003/022026

caremoma, ehoriocrcjriom., minom’, enihi rynI I carein orn Wi ji tirroor cervical cancer, uterine cancer, testicular cancer, lung carcinoma, small cell lung carcinoma, bladder carcinoma, epithelial carcinoma, glioma, astrocytoma, medulloblastoma, craniopharyngioma, ependymoma, pinealoma,
5 hemangiobiastoma, acoustic neuroma, oiigode.nrogiioma, schwannoma,
menmgoma, melanoma, neuroblastoma, and retmobiastoma.
The administration of a combination ofthe present invention, for the
treatment of neoplasms, allows for the administration, of lower doses of each compound, providing similar efficacy, and lower toxicity compared to
10 administration of either compound alone. Alternatively, such combinations result
in improved efficacy in treating neoplasms with similar or reduced toxicity.
As used herein, the terms "cancer" or "neoplasm" or "neoplastic cells" is
meant a collection of cells multiplying in an abnormal manner. Cancer growth is uncontrolled and progressive, and occurs under conditions that would not elicit,
15 or would cause cessation of, multiplication of normal cells.
By "inhibits the growth of a neoplasm" is meant measurably slows, stops,
or reverses the growth rate ofthe neoplasm or neoplastic cells in vitro or in vivo.
Desirably, a slowing ofthe growth rate is by at least 20%, 30%, 50%, or even
70%, as determined using a suitable assay for determination of cell growth rates
20 (e.g., a cell growth assay described herein). Typically, a reversal of growth rate is
. accomplished by initiating or accelerating necrotic or apoptotic mechanisms of
cell death in the neoplastic cells, resuitin.g in a shrinkage of the neoplasm.
By "an effective amount" is meant the amount of a compound required to
inhibit the growth ofthe cells of a neoplasm. The effective amount of active
25 compound(s) used to practice the present invention for therapeutic treatment of
neoplasms (i.e., cancer) varies depending upon the manner of administration, the
age, body weight, and general health of the subject. Ultimately, the attending physician or veterinarian will decide the appropriate amount and dosage regimen. Such amount is referred to as an "effective" amount,
30 By "patient" is meant any mammal. Patients include, without limitation, humans, primates, dogs, cats, horses, goats, sheep, cows, pigs, rabbits, and mice.

12

V

1?
210
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, DC,

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO Radicación 06-129585
TrÆmite 011
Evento 379
Actuación 411
Oficio
Folios 009

Patente de Invención Patente de Modelo de Utilidad

Via Naciorial

Via POT (fase nacional) Cap.l Cap. II

No. Sal. Internacional PCT/EP2005/005735

Fecha de PresentaciÆn Internal, 27/05/05

Como resultado del examen de fonda, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decision 486 de la Oomisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. DescrjpciOn: Folios: 52 a 127 coma se radicô inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 25 a 29 coma se radicÆinicialmente
Folios: 128 a 131 modificado.

Folio: 194, pg 76 de la respuesta.

1.3. Prioridad: 03/06/04; US; 60/576541.

2. Objeto de la invención

Titulo de la invenciôn: TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DE EGFR.
E-xp 06129585

211

Problema TØcnico Planteado: Necesidad de tratamientos mas eficaces frente a la neoplasia y a otros tratamientos proliferativos.

Solución: Corn posición segün la reivindicaciôn 1, su mØtodo de elaboraciÆn.

IPC: A61K31/513, 31/517, 31/5377, 31/519, 31/4706, A61p35/00,
3. De Ia solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artIculo 30 D 486)

La materia reclamada en la reivindicación 1 no esta ejemplificada mediante una composición que contenga los dos principios activos, el erlotinib y gemcitabina en concentraciones especificas, por lo tanto no hay sustento para esta reivindicación (folios 95-96,98-100),

Dado que las reivindicaciones 5 y 6 se refleren a la misma materia de la reivindicación 1, se sugiere crear la dependencia con esta.
4. Determinación del Estado de Ia TØcnica

La fecha que se ha tenido en cuerita para determinar el Estado de Ia TØcnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 03/06/04.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizô la bsqueda en el estado de la
tØcnica de documeritos relacionados con la solicitud encontrÆndose lossiguientes documentos mÆs relevantes:

’ P Fechade N° Documento Titulo bF* 02 W02004006906 Methods for the treatment of Enero 22 de 2004 neoplasms
D2 (folios: 164-168 y 207-209), da a conocer composiciones farmacØuticas, que sirven
para el cancer y ademÆs logran disminuir Ia toxicidad de los antiproliferativos que
incluyen: un compuesto de formula (I), que act0a como agente antiproliferativo, coma gemcitabina, un inhibidor de tirosina quinasa y un vehiculo.

5, Anªlisis de patentabilidad (artIculo 14 D486)

NL’–inventivo (artIculol8 D486)

Exp 06-129585

212

- La reivindicación 1, reclama una composiciôn farmacØutica, que comprende:
erlotinib, y gemcitabina, con un vehIculo farmacØuticamente aceptable.

El Estado de la TØcnica mâs cercano es D2 (W02004006906) da a conocer composiciones farmacØuticas, que sirven para el cancer (folio 165, pg2, lineas 1-4; folio 167, pg 10; folio 168, pg 32 lineas 13-15) y ademÆs logran disminuir la toxicidad de los anti p rol iferativos (reivindicaciôn 25), que incluyen:

- un compuesto de formula (I), que actUa como agente antiproliferativo.
-agentes anti proliferativos: (gemcitabina, folio 165, pg 2), un inhibidor de tirosina quinasa (inhibidor de EGFR, erlotinib, folio 166, pg 9).
- un vehiculo (folio 168, pg 32).

La composición reclamada en esta reivindicación, se diferencia de las composiciones de D2, en que esta, contiene solo dos agentes antiproliferativos.

El hecho de que la composición reclamada solo contenga los compuestos erlotinib y la gemcitabina, no da evidencia de un efecto tØcriico inesperado.

El Problema TØcnico Objetivo era ’cômo obtener composiciones como alternativa, a las ya existentes en D2".

AdemÆs, en ausencia de un ejemplo de una composición que contenga los dos principios activos (Erlotinib y gemcitabina) y concentraciones especificas, que mecflante un ensayo muestren claramente un efecto tØcnico inesperado, corno una posible sinergia; se concluye que, la presente reivindicaciOn, es obvia, porque ci Experto en la Materia enfrentado al problema de cómo obtener composiciones como alternativa, a las ya existentes en D2’, tomarla las enseæanzas ya divulgadas, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud.

SForlo tanto la reivindicaciones 1, 2 y 5-6, no presentan nivel inventivo.

- La reivindicaciOn 3, reclama un mØtodo de elaboraciOn de un medicamento que
consiste en la combinaciôn de gemcitabina con erlotinib.

D2, se refiere a composiciones anticancerIgenas, que muestran los priricipios activos gemcitabina y erlotinib, (que se combinan en una composiciôn, folios: 168-169, pgs 2-9 yfolios 170, 2007-208),

La anterior reivindicación no agrega ninguna caracteristica esencial de un mØtodo de elaboración de un medicamento. Par lo tanto el mØtodo reclamado, no muestra un efecto sorprendente, que le confiera nivel inventivo.

Exp 06129585

c2
213

6. Conclusion:

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

N° Documento N° Reivindicaciones Requisito que afecta
b2

afectadas
W02004006906 1-6 Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El solicitante presenta un nuevo capitulo reivindicatorIo con 6 reivindicaciones, el
cual se acepta porque no amplia materia.

- El solicitante, sobre el nivel inventivo, argumenta que (folios 188-190 pg12-14 de
í a respuesta): ’dentro de la memoria descriptiva de la presente solicitud se
muestran datos experimeritales que demuestran el efecto tØcnico sorprendente que resulta de ía combinaciÆn de dos activos como la gemcitabina y el erlotinib.. I Y en vista que dentro de Ia informaciôn revelada par el docLimento 02 no existe ninguna indicaciôn que permita a la persona medianamente versada en la materia sugerir una combinaciOn de gemcitabina y erlotinib coma alternativa a las formulaciones farmacØuticas existentes que tienen utilidad coma antiproliferativos y que ademÆs utilicen bajas concentraciones de dichos activos, es posible demostrar la indudable altura inventiva de la presente solicitud".

Se aclara que los datos y Jas figuras 3 y 4 (folios 188-189 corresponden a las
misma 3 y 4 de los folios 134-135 de la descripción) y se refieren a la administración combinada pero por vias diferentes: oral e intraperitoneal (folio
60, pg 8, figura 3 y folio 61, pg 9, figura 4), de los dos principios activos

W gemcitabina i el erlotinib; los cuales mediante esta forma de administración (

mØtodo de tratamiento), si mostraron resultados carrespondientes, a un efecto
sinerg Co.
La anterior muestra que estos datos no son el resultado del un ensayo de una
composición que contenga los dos principios activos, el erlotinib y gemcitabina
en concentraciones especIficas, que muestren un efecto tØcnico inesperado,
coma una posible sinergia, par lo tanto no se puede evidenciar alguna altura inventiva en la composiciOn reclamada.

AdemÆsse aclara que las anteriores figuras mencionadas no estÆnacorde con
í a solución propuesta por la presente solicitud (una composición que contenga
erlotinib y gemcitabina; par Ia tanto no son sustento para la materia reclamada.

Exp 06129585

Industria y Comerci.o
S U P E R I N T E N D E N C I A

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No

Par la cual se deniega una patente de invenciOn

Rad. FCT/06-129585

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del articulo 30 del Decreto 1687 de 2010, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el dIa 27 de diciembre de 2006 con el N° 06-129585-00000-0000, la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de F HOFFMANN LA ROCHE AG., presento la solicitud de patente de invención titulada "TRATAMIENTO CON GEMCJTABJNA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR", correspondiente a la solicitud internacional PCT/EP2005/005735 de fecha 27 de mayo do 2005, para que se iniciara la fase nacional en virtud del Tratado de Cooperaciôn en Materia de Patentes (PCT).

SEGUNDO: Que de conformidad COfl lo dispuesto en el articulo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) y la regla 51bis del Reglamento, que facultan a la Superintendencia sobre la aplicaciOn de la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se efectuó el examen de forma a la solicitud, de acuerdo con to previsto en el articulo 38 de la mencionada Decision andina.

TERCERO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe Ilenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenO publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

CUARTO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el dIa 09 de junio do 2008, el solicitante presentô peticiOn do examen de patentabilidad, en los tØrminos establecidos en el articulo 44 de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina.

QUINTO: Quo el articulo 45 de Ia DecisiOn 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina establece que: "Si la oficina nacional competente encontrara que la invenciOn no es patentable o quo no cumple con alguno de los requis/tos estab/ecidos en esta DecisiOn para la concesiOn de la patente, Jo notificarâ a! solicitante. Este deberÆ responder a Ia notificaciOn dentro del plaza de sesenta contados a partir de la fecha do la notificaciOn. Este plaza padre ser prorrogado par una sole vez par un poriodo do treinta dIas ad/donates. (...) Si el solicitante no respond/era a la notificaciOn dentro del plazq seæalado,0 SI a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesion, Ia -. oficina nacional competente denegarÆía patente"

Pªgina 1 de 2 Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5 y 10. Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, Int. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: infoisicgov.co
Bogota D.C. - Colombia

Industria y Comercio
S PE RI N T E N DEN CIA

REPUBLICA DE COLOMBIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION No.

Por la cual se deniecja una patente de invención

Rad. PCT/06-129585

SEXTO: Que de conformidad con to dispuesto en et articulo 45 antes mencionado, se realizO el examen de fondo y se requirió at solicitante mediante Oficio No. 15868 notificado el 03 de diciembre de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a sustento de las reivindicaciones y carencia de nivel inventivo, de acuerdo con Jas exigencias de los articulos 18 y 30 de la Decision
486.

Transcurrido el plaza establecido no se dio respuesta at requerimiento y sugerenciaS
arriba indicados.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención titulada "TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y UN INHIBIDOR DEL EGFR", que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT).

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resoluciOn a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de F HOFFMANN LA ROCHE AG., a a quien haga sus veces, entregÆndo!ecopia de la misma y advirtlØndole que contra ella procede el recurso de reposiciOn, ante el Superintendente de lndustria, Comercio, el cual podra ser interpuesto en el momento de la notificacion o dentro de los cinco 5 dias habiles siguientes a ella

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogota, D.C., a los

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

Doctoral
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Calle 72 No. 5-83, Piso 5.
Bogota D.C.

202096

Pagina 2 de 2 Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 3, 4, 5 y 10. Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 27-55, lot. 2.
Conmutadores: 5870000 y 5880234
Fax: 5870284. Linea 0180000-910165
Web: www.sic.nov.co e-mail: infosic.gov.co
Bogota D.C. - Colombia