



No. 07-039649- -00002-0000

Fecha: 2007-07-30 16:24:47 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act 444 RESPUESTA REQUE Folios: 37

SEÑORES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 07-039.649

Solicitud de Patente de Invención titulada: "USO DE EPOTILONAS EN EL TRATAMIENTO DE METÁSTASIS EN HUESO Y TUMORES O TIPOS DE CÁNCER EN HUESO".

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENSELLSCHAFT

RESPUESTA AL OFICIO No. 6573 NOTIFICADO
POR FIJACION EN LISTA No. 184 DE FECHA 1 DE JUNIO DE 2007,
(EXAMEN DE FORMA)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito dar respuesta al auto proferido por ese Despacho, dentro del término legal previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En respuesta a la primera observación del Examinador, me permito aclarar al despacho que la presente solicitud entra en Fase Nacional Capítulo I y no Capítulo II como inicialmente se presentó. Para tal efecto, adjunto copia del Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad, junto con su correspondiente traducción.

2. En respuesta a la segunda observación del Examinador, me permito adjuntar a la solicitud el documento de cesión debidamente legalizado, junto con su correspondiente traducción, según lo previsto en el Art. 26- k de la Decisión 486.

2124

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C. C. N° 79.376.996 de Bogotá

T.P. 135.799 CSJ

Anexo: Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad
 Documento de cesión

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 53267AWO	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/EP2005/010400	International filing date (<i>day/month/year</i>) 22 September 2005 (22.09.2005)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 24 September 2004 (24.09.2004)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 17 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basis of the report |
| ☒ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☒ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

	Date of issuance of this report 27 March 2007 (27.03.2007)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Ellen Moyse e-mail: pt05.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

REC'D 10 MAR 2006

WIPO

PCT

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

30/3

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing

(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/010400

International filing date (day/month/year)
22.09.2005

Priority date (day/month/year)
24.09.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K31/426 A61K31/427 A61K31/422 A61K31/423 A61K31/4709 A61K31/44 A61P35/04 A61P35/00

Applicant
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Langer, O

Telephone No. +31 70 340-1972



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/010400

122
5

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☐ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/010400

6/28

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-6, 17-22 (all partially); 17-20, and partially 21, 22 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17-20, and partially 21, 22 (with respect to industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 1-6, 17-22 (all partially)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/010400

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☒ paid additional fees under protest.
 - ☐ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-22 (as far as relating to inventions 1 and/or 2)

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-22
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-22
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-16 and partially 21, 22
	No: Claims	17-20 and partially 21, 22

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/010400

1308

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and /or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

137
9

Re Item II

Priority

Claim 10 and the description partially refer to compounds which cannot be found in the priority document, namely all compounds of claim 10 having a 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecane ring system, i.e. the epothilone derivatives with an epoxide functionality (epothilone A/B derivatives), for which it appears that the substituents corresponding to W in the general formula of claim 7 had been incorrectly named in claim 10 of the priority document.

The priority date is consequently not valid for those parts of claim 10 relating to the specific compounds which cannot be found in the claims and/or in the description of the priority document.

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

III.1. Article 34(4)(a)(I) PCT

Claims 17-20 and the method part of claims 21 and 22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

III.2. Clarity of the claims (Article 6 PCT); disclosure of the application (Article 5 PCT)

III.2.1. Present claims 1-6 and claims 17-22, as far as dependent from claims 1-6, relate to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely that it is an epothilone, where the term epothilone has been defined as "a cyclic molecule with a 16-membered ring and variable substituents and pharmaceutical activity as a cytostatic agent that binds to tubulin (page 3, lines 29-31 of the description; emphasis added).

The claims cover all compounds having this desirable characteristic or property, namely tubulin binding in combination with cytostatic activity, whereas the application provides

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/EP2005/010400

132
10

support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds.

In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved, namely their cytostatic activity and tubulin binding. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

III.2.2. The non-compliance with the substantive provisions specified in section III.2.1 is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1-22, as far as relating to the first and/or second invention, as defined in section IV below, see also the PCT Guidelines 9.19 and 9.23.

III.2.3. An International Search Report has been established for inventions 1 and 2, only. The International Search has been carried out for those parts of the application which relate to one or both of these two inventions and do appear to be clear, concise, and supported by the description, namely those parts relating to use of the compounds of claims 7-16, as far as relating to the first and/or second invention, as inhibitors of bone metastasis and/or bone tumor growth.

III.2.4. Since the International Search Report for the present application has been limited to subject-matter as defined under item III.2.3, this Written Opinion has been established only for inventions 1 and 2, and only for those parts of their subject-matter for which an International Search has been performed, namely those parts that have been specified under item III.2.3 above.

Re Item IV

Lack of unity of invention (Rule 13 PCT)

13ⁿ
X

IV.1. This Authority considers that there are 13 inventions covered by the claims indicated as follows:

IV.1.1. Claims 9, 10, and partially 1-8, 15, 17-22

Use of compounds of claims 9 and 10 for the preparation of a medicament for use as an inhibitor of bone metastasis or bone tumor growth.

IV.1.2. Claims 1, 2, 5-8, 11-18, 20-22 (all partially)

Use of compounds of claims 11-14 for the preparation of a medicament for use as an inhibitor of bone metastasis.

IV.1.3. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of osteosarcoma.

IV.1.4. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of osteosarcoma, as far as not comprised within invention 6.

IV.1.5. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chondrosarcoma.

IV.1.6. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chondrosarcoma, as far as not comprised within invention 8.

IV.1.7. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of Ewing's tumor.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/010400

13^A
12

IV.1.8. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of Ewing's tumor, as far as not comprised within invention 10.

IV.1.9. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of giant cell tumors of the bones.

IV.1.10. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of giant cell tumors of the bones, as far as not comprised within invention 12.

IV.1.11. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claim 11, with the exception of epothilone B, and of claim 12 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chordoma.

IV.1.12. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of compounds of claims 13 and 14 for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of chordoma, as far as not comprised within invention 14.

IV.1.13. Claims 1, 3, 4, 6-8, 11, 15-17, 19, 21, 22 (all partially)

Use of epothilone B for the preparation of a medicament for the treatment, prevention or alleviation of bone tumor growth, including the treatment, prevention or alleviation of osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's tumor, giant cell tumors of the bones and chordoma.

IV.2. The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

135
B

IV.2.1. Problem to be solved

The problem to be solved by the present invention can be seen in the provision of a medicament for use as an inhibitor of bone metastasis or bone tumor growth.

IV.2.2. Solution provided in the application

The solution provided by the applicant is to use an epothilone, i.e. "a cyclic molecule with a 16 membered ring and variable substituents and pharmaceutical activity as a cytostatic agent that binds to tubulin" (claim 1 and page 3, lines 29-31).

IV.2.3. Common technical feature

The common technical feature for all embodiments claimed is the use of compounds that are epothilones in the sense of the definition given on page 3, lines 29-31 of the description.

IV.2.4. Prior art

The document D1 (WO-A-9902514)

discloses the use of epothilones, including epothilones of the present application, for the treatment of - inter alia - osteosarcoma and tumors of the breast and prostate, see the passages cited in the Search Report.

The document D2 (WO-A-080846)

discloses the use of epothilones and aza-epothilones, including epothilones of the present application, for the treatment of - inter alia - osteosarcoma and breast and ovarian cancer, see the passages cited in the Search Report.

The document D3 (WO-A-03007924)

discloses the use of the epothilones A-D, and of their aza-derivatives in combination with a bisphosphonate, a platinum compound or a vasculostatic compound for the treatment of bone metastasis, see the passages cited in the Search Report.

The document D4 (WO-A-9943320)

discloses the treatment of prostate cancer using epothilones, in particular Epothilone A or B, see the passages cited in the Search Report.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/010400

The document D5 (US-B-6387927)

discloses the use of epothilone derivatives for the treatment of prostate tumors, see the passages cited in the Search Report.

The document D6 (WO-A-0214323)

discloses the use of aza-epothilones for the treatment of osteosarcoma, see the passages cited in the Search Report.

The treatment of breast or ovarian cancer (D2) or of prostate tumors (D5) falls within the definition of the treatment / prevention / alleviation of bone metastases, see page 3, paragraph 3 of the description.

IV.2.5. Special technical feature (Rule 13 PCT)

IV.2.5.1. Technical feature(s) not novel

The technical feature that all compounds are epothilones, used in the inhibition of bone metastasis or bone tumor growth is not novel, see the disclosures of the documents D1-D6 summarised above in section IV.2.3.

This technical feature can consequently not represent a "special technical feature" in the sense of Rule 13.2 PCT.

IV.2.5.2. Further special technical features

In the present application no further technical feature(s) can be distinguished that can be regarded as a "special technical feature" involved in the technical relationship among the different inventions.

The application consequently lacks the presence of a "single general inventive concept" in the sense of Rule 13(1) PCT.

IV.2.5.3. Subdivision for therapeutic applications

The treatment / prevention / alleviation of bone metastasis and of bone tumor growth, respectively, are not linked by a special technical feature in the sense of Rule 30 EPC, and claims dealing with these two therapeutic applications relate to two different groups of inventions.

IV.2.5.4. Subdivision for chemical compounds

Furthermore, the use of epothilones in the meaning of the definition given the description, namely "a cyclic molecule with a 16 membered ring and variable substituents and pharmaceutical activity as a cytostatic agent that binds to tubulin" (page 3, lines 29-31) in the treatment / prevention / alleviation of both bone metastasis is known.

The use of epothilones can therefore not serve as the "special technical feature" linking the use of the different epothilones claimed in the present application as to form a "single general inventive concept" in the sense of Rule 13.1 PCT.

Therefore, the group of inventions relating to bone tumor growth under item IV.2.5.3 (therapeutic applications) has to be further subdivided by (groups of) chemical compounds in order to obtain unitary inventions.

IV.2.5.5. For some groups of compounds the therapeutic applications bone metastasis and bone tumor growth have been merged into one single invention, in spite of a lack of unity, whenever this appeared possible without significant additional effort for performing the search and for drafting the Written Opinion.

IV.3. Scope of this Written Opinion

An International Search Report has only been established for inventions 1 and 2, as defined above. Therefore, this Written Opinion relates only to the subject-matter in relation to these two inventions.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO 99/02514 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 January 1999 (1999-01-21)
- D2: WO 02/080846 A (KOSAN BIOSCIENCES, INC) 17 October 2002 (2002-10-17)
- D3: WO 03/007924 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H; CHEN,) 30 January 2003 (2003-01-30)
- D4: WO 99/43320 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/010400

- VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H) 2 September 1999 (1999-09-02)
- D5: US-B1-6 387 927 (ALTMANN KARL-HEINZ ET AL) 14 May 2002 (2002-05-14)
- D6: WO 02/14323 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; DIMARCO, JOHN, D; GOUGOUTAS, JACK, Z; VI) 21 February 2002 (2002-02-21)
- D7: WO 03/077903 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; VITE, GREGORY, D; REGUEIRO-REN, ALICIA) 25 September 2003 (2003-09-25)
- D8: WO 03/092683 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; ROTHERMEL, JOHN, DAVID) 13 November 2003 (2003-11-13)
- D9: WO 2004/080458 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; PRUSCHY, MARTIN) 23 September 2004 (2004-09-23)

V.2. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-22 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

See section IV.2.4 for the disclosure of document D1 (WO-A-99/02514).

The disclosure of D1 is considered novelty-destroying for the subject-matter of present claims 1, 3, 4, 6-17, 19, 21 and 22.

The document D7 (WO-A-03/077903)

discloses the use of C12-cyano substituted epothilone derivatives for the treatment of primary cancers, metastatic cancers, solid tumors, and blood-borne tumors. Cancer of the bone is one of the specifically mentioned cancers (page 4, paragraph 3; claims 9 and 23-25).

The disclosure of document D1 is considered novelty-destroying for the subject-matter of present claims 1-8, 11 and 17-22.

The document D8 (WO-A-03/092683)

discloses epothilone derivatives for the treatment of - inter alia - breast cancer and prostate cancer, and metastasis thereof (abstract).

The document D9 (WO-A-2004/080458)

discloses the combination of epothilone derivatives with ionizing radiation for the treatment of breast cancer and cancer of the prostate, wherein the treatment explicitly encompasses the prevention of "metastatic spread of tumors and the growth and development of micrometastases" (abstract and page 2, last paragraph to page 3, first paragraph).

Contrary to the statement about monotherapy on page 2, lines 21-22 of the description of the present application, the present claims are not limited to monotherapies with epothilones as the only active compounds.

Metastases of breast and prostate cancer develop predominantly to metastases in the bones, cf. page 3, paragraph 3 of the description. The disclosures of the documents D8 and D9 consequently encompass the prevention / prophylaxis of bone metastasis, and are novelty-destroying for the subject-matter of present claims 1-8, 11 and 16-22.

Present claims 1-22, as far as relating to invention 1 and/or 2, lack novelty in the sense of Article 33(2) PCT.

Should the applicant be able to re-instate novelty of the above-mentioned claims, e.g. by an appropriate amendment, the following objections as to lack of inventive step apply.

V.3. Inventive Step (Article 33(3) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-22 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V.3.1. Problem to be solved

The problem to be solved by the first and/or second invention can be defined as the provision of a medicament for the treatment of bone metastasis and/or bone tumor growth, wherein the term "treatment" encompasses therapeutic treatment, preventive treatment and alleviating treatment.

V.3.2. Solution

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/010400

The solution provided by the first invention in order to solve the above problem is to use epothilone compounds according to claims 9 and 10 for the treatment of bone metastases and bone tumor growth.

The solution provided by the second invention in order to solve the above problem is to use epothilone compounds according to claims 11-14 for the treatment of bone metastases.

V.3.3. Prior art

See section V.2 for the disclosure of document D7, and section IV.2.4 for the disclosure of document D1.

V.3.4. Analysis of inventive step

V.3.4.1. Claims 1-22

Present claims 1-22 lack novelty, see item V.2.

Their subject-matter is consequently obvious for the person skilled in the art, and these claims lack inventive step over the documents D1 and D7 to D9 when considering them individually as closest prior art.

V.3.4.1. Single specific compounds in claims 10, 12 and 14

Document D7, which solves the same problem as the present invention, has been selected as the closest prior art.

The objective problem to be solved in view of the disclosure of D7 can therefore be seen in the provision of alternative compounds to solve the above problem(s).

The person skilled in the art with the knowledge of document D7, looking for alternative compounds would, without the exercise of an inventive activity, consider combining the disclosure of D7 with the disclosure of D1, which relates to alternative epothilone derivatives for the treatment of bone tumors, such as osteosarcoma (page 9, line 8 of D1). D1 also encompasses compounds according to or similar to those in claims 10, 12 and 14. In view of the applicability of the compounds in D7 for the treatment of both bone tumors and bone metastases, the skilled person would, with a reasonable expectation of success, also try using the compounds of document D1, already known in the treatment of bone cancer, in the treatment of bone metastasis. He would further envisage slight structural modifications, such as substitutions of one non-complex functional group by another.

1d1
19

It consequently appears that the subject-matter of the present claims, in particular of claims 10, 12 and 14, lacks inventive step in view of the combined disclosures of D7 and D1.

In this context, it is noted that the experiments in the present application have been performed with one single compound only, namely 7-11-dihydroxy-3-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-10-(prop-2-en-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecane-5,9-dione. Based on the experimental results from this single compound, the applicant apparently expects a comparable activity for all other compounds claimed, evidently using a similar approach as the problem-solution approach of the skilled person outlined above.

The subject-matter of present claims 1-22, as far as relating to invention 1 and/or 2, consequently lacks the presence of an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

V.4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

V.4.1. Claims 1-16 and partially 21 and 22

Present claims 1-16, and the use part of claims 21 and 22, relate to the use of epothilone derivatives in the manufacture of a medicament for the treatment of bone metastasis or bone tumor growth and meet the requirements of Article 33(4) PCT.

V.4.2. Claims 17-20 and partially 21 and 22

For the assessment of the present claims 17-20 and the method part of claims 21 and 22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES

142
20

Del ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

A
ver formulario PCT/ISA/220

INFORME ESCRITO
DEL ORGANISMO DE
BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(regla PCT N° 43bis.1)

Fecha de envío (día/mes/año)

ver formulario PCT/ISA/210 (hoja 2)

Referencia del Solicitante o Agente

PROCEDER

Ver abajo, punto 2

ver formulario PCT/ISA/220

Referencia Internacional

Fecha de Presentación Internacional
(día/mes/año)

Fecha de Prioridad
(día/mes/año)

PCT/EP 2005/010400

22.09.2005

24.09.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPK) o clasificación nacional e IPK

INV. A61K31/426, A61K31/427, A61K31/422, A61K31/423, A61K31/4709, A61K31/44,
A61P35/04, A61P35/00

Solicitante

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

1. Este informe contiene indicaciones acerca de los siguientes puntos:

- ☒ Campo N° I Fundamento del informe
- ☒ Campo N° II Prioridad
- ☒ Campo N° III No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial
- ☒ Campo N° IV Falta de uniformidad de la invención
- ☒ Campo N° V Declaración fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución.
- ☒ Campo N° VI Documentos específicos expuestos
- ☐ Campo N° VII Falencias específicas de la solicitud internacional
- ☐ Campo N° VIII Observaciones específicas a la solicitud internacional

2. **PROCEDER**

Cuando se solicita un Examen Preliminar Internacional, este informe es válido como informe escrito del organismo encargado de la búsqueda internacional ("IPEA"); esto no es así cuando, según la regla 66.1bis(b), el solicitante elige otro organismo distinto a este como IPEA y el IPEA elegido informó a la Oficina Internacional que los informes escritos de este organismo de búsqueda internacional no serán reconocidos.

Cuando este informe es válido como informe escrito de IPEA, tal como está previsto arriba, el solicitante es intimado a presentar ante IPEA una posición por escrito, y cuando corresponde, modificaciones, en el plazo de 3 meses a partir de la fecha en la que fue remitido el formulario PCT/ISA/220 o en el plazo de 22 meses a partir de la fecha de prioridad, según el plazo que venza más tarde.

Para otras opciones, ver formulario PCT/ISA/220.

3. Para otros detalles, ver las instrucciones del formulario PCT/ISA/220.

Nombre y Dirección Postal del ISA
Oficina de Patentes Europea – P:B: 5818 Patentlaan 2
NL-2208 HV Rijswijk - Holanda
Tel.: +31 70 340-2040; Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3018

Funcionario Apoderado

Langer, O

Tel: +31 70 340-1972

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/010400

143
U

Campo N° I	Fundamento del Informe
------------	------------------------

1. Con respecto al **idioma**, el informe fue confeccionado sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
1. Con respecto al **idioma**, el informe fue confeccionado, basado sobre la solicitud internacional, en el idioma en que fue presentada, en tanto en este punto no se indique otra cosa.
☐ El informe está basado sobre una traducción del idioma original al siguiente idioma, el que se trata del idioma de la traducción presentada a los efectos de la búsqueda internacional (según las reglas 12.3 y 23.1 b)).
2. Con respecto a la **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional y requerida para la invención reivindicada, el informe fue confeccionado sobre la siguiente base:
 - a. Tipo de material
☐ listado de secuencias
☐ tablas del listado de secuencias
 - b. Forma del material
☐ en forma escrita
☐ en forma legible por computadora
 - c. Momento de la presentación
☐ comprendido en la presentación internacional tal como fue presentada
☐ presentado, junto con la solicitud internacional, en forma legible por computadora
☐ suministrado posteriormente ante el organismo a los efectos de la búsqueda
3. ☐ Habiendo presentado más de una versión o copia de un protocolo de secuencias y/o la tabla correspondiente se deben presentar adicionalmente las declaraciones requeridas de que la información de las copias presentadas posteriormente o adicionales coincide con la versión original de la solicitud o que no la supera.
4. Observaciones adicionales

Campo N° II	Prioridad
-------------	-----------

1. ☐ No se consideró la validez de la reivindicación de prioridad porque el Organismo de Búsqueda Internacional no estaba en posesión de una copia de la solicitud anterior cuya prioridad era reivindicada o, cuando es requerida, de una traducción de tal solicitud anterior. No obstante, este informe fue confeccionado asumiendo que la fecha relevante es la fecha de prioridad reivindicada (reglas 43bis.1 y 64.1).
2. ☐ Este informe fue confeccionado como si no hubiera sido reivindicada una prioridad, porque la reivindicación de prioridad fue encontrada inválida (reglas 43bis.1 y 64.1). En consecuencia, a los propósitos de este informe, se considera como la fecha relevante la fecha de presentación internacional indicada arriba.
3. Observaciones adicionales, si son necesarias:

ver hoja adjunta

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/010400

23
199
22

Campo Nº III **No confección de un informe con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial**

La cuestión acerca de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra actividad inventiva (no obvia) o es aplicable industrialmente no fue examinada con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional
- ☒ reivindicaciones Nº 1-6, 17-22 (*todas parcialmente*), 17-20 y, parcialmente, 21, 22 (*con respecto a la aplicabilidad industrial*)

porque

- ☐ las mencionadas solicitud internacional completa o reivindicaciones Nº 17-20 y, parcialmente, 21, 22 (*con respecto a la aplicabilidad industrial*) se refieren al siguiente objeto, el que no requiere un examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja adjunta

- ☐ la descripción, reivindicaciones o ilustraciones (*indicar elementos particulares abajo*) o las mencionadas reivindicaciones Nº son tan poco claras que no se puede confeccionar un informe coherente (*especificar*):
- ☐ las reivindicaciones o las mencionadas reivindicaciones Nº está apoyadas tan inadecuadamente por la descripción que no se puede confeccionar un informe coherente.
- ☐ no se confeccionó ningún informe de búsqueda para toda la solicitud o para las mencionadas reivindicaciones Nº 1-6, 17-22 (*todas parcialmente*).
- ☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, porque:
- la forma escrita ☐ no fue suministrada
- ☐ no cumple con el estándar
- la forma legible por computadora ☐ no fue suministrada
- ☐ no cumple con el estándar
- ☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está forma legible por computadora, no cumple con los requerimientos técnicos provistos por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ para otros detalles, ver hoja adjunta

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/010400

145
23

Campo N° IV Falta de unidad de la invención

1. ☒ En respuesta a la invitación formulario (PCT/ISA/206), el solicitante
 - ☐ ha pagado las tasas adicionales
 - ☒ ha pagado las tasas adicionales bajo protesta
 - ☐ no ha pagado las tasas adicionales
2. ☐ Este Organismo encontró que no se cumplen los requisitos de unidad de la invención y opta por no invitar al solicitante a pagar tasas adicionales
3. Este Organismo considera que los requisitos de unidad acordes con las reglas 13.1, 13.2 y 13.3
 - ☐ se cumplen
 - ☒ no se cumplen por las siguientes razones:
ver hoja adjunta
4. En consecuencia, este informe ha sido confeccionado con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:
 - ☐ todas las partes
 - ☐ las partes relacionadas con las reivindicaciones N°: 1-22 (en tanto no se refieran a las invenciones 1 y/o 2)

Campo N° V Resolución fundada según regla PCT 43bis.1(a)(i) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución

1. Resolución

Novedad	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	1-22
Actividad inventiva	Sí	Reivindicaciones:	
	No	Reivindicaciones:	1-22
Aplicabilidad industrial	Sí	Reivindicaciones:	1-16 y, parcialmente, 21, 22
	No	Reivindicaciones:	17-20 y, parcialmente, 21, 22
2. Documentos y declaraciones:
ver hoja adjunta

**INFORME ESCRITO DEL
ORGANISMO DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Referencia Internacional
PCT/EP 2005/010400

Campo N° VI Antecedentes definidos mencionados

1- Documentos definidos publicados (reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (reglas 43bis.1 y 70.9)

ver formulario 210

147
25

Con respecto al ítem II
Prioridad

La reivindicación 10 y la descripción se refieren parcialmente a compuestos que no pueden ser encontrados en el documento de prioridad, a saber: todos los compuestos de la reivindicación 10 poseen un sistema cíclico 4,17-dioxabicyclo[14.1.0]-heptadecano, esto es, derivados de epotilona con funcionalidad epóxido (derivados de epotilona A/B), por lo cual parece que los sustituyentes correspondientes a W en la fórmula general de la reivindicación 7 han sido incorrectamente denominados en la reivindicación 10 del documento de prioridad. En consecuencia, la fecha de prioridad no es válida para aquellas partes de la reivindicación 10 que se refiere a los compuestos específicos que no pueden ser encontrados en las reivindicaciones y/o en la descripción del documento de prioridad.

Con respecto al ítem III
No realización de dictamen alguno sobre novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial

III.1. Artículo PCT 34(4)(a)(I)

Las reivindicaciones 17-20 y la parte del método de las reivindicaciones 21 y 22 se refieren a objetos considerados por este Organismo cubiertos por la previsiones de la regla PCT 67.1(iv). En consecuencia, no se formula un dictamen con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (artículo PCT 34(4)(a)(I)).

III.2. Claridad de las reivindicaciones (artículo PCT 6); revelación de la solicitud (artículo PCT 5)

III.2.1. Las presentes reivindicaciones 1-6 y las reivindicaciones 17-22, en tanto dependan de las reivindicaciones 1-6, se refieren a un compuesto que se define haciendo referencia a una característica o propiedad deseable, a saber: es una epotilona en la cual la expresión epotilona ha sido definida como "una molécula cíclica con un anillo de 16 miembros y sustituyentes variables y una actividad farmacéutica como agente citostático que enlaza con tubulina (página 3, renglones 29-31 de la descripción, énfasis agrgado).

Esta reivindicación cubre todos los compuestos que poseen la característica o propiedad deseable, a saber: enlace con tubulina en combinación con actividad citostática, en tanto que la solicitud provee soporte según el significado del artículo PCT 6 y revelación según el significado del artículo PCT 5 sólo para una cantidad limitada de tales compuestos.

En el presente caso, las reivindicaciones carecen de soporte y la solicitud carece de revelación, de manera de hacer imposible una búsqueda coherente sobre todo el ámbito reivindicado.

Independientemente del razonamiento de arriba, las reivindicaciones también carecen de claridad (artículo PCT 6). Se hace un intento de definir los compuestos haciendo referencia a un resultado obtenido, a saber: su actividad citostática y un enlace a tubulina. Esta carencia de claridad en el presente caso es tal que hace nuevamente imposible una búsqueda coherente sobre todo el ámbito reivindicado.

III.2.2. El incumplimiento de las previsiones sustantivas especificadas en la sección III.2.1 es tal que la búsqueda fue llevada a cabo tomando en consideración el incumplimiento en la determinación de la extensión de la búsqueda de las reivindicaciones 1-22, en tanto se refieran a la primera y/o segunda invención, como está definido en la sección IV de abajo, ver también PCT Guidelines 9.19 y 9.23.

III.2.3. Sólo se confeccionó un Informe de Búsqueda Internacional para las invenciones 1 y 2. La búsqueda Internacional fue llevada a cabo para aquellas partes de la solicitud que se refieren a una o ambas de estas dos invenciones, que parecen ser claras, concisas y apoyadas por la descripción, a saber: aquellas partes que se refieren al uso de los compuestos de las reivindicaciones 7-16, en tanto no se refieren a la primera o y/o segunda invención, como inhibidores de metástasis en huesos y/o al crecimiento de tumores en huesos.

III.2.4. Como el Informe de Búsqueda Internacional para la presente solicitud ha sido limitado a objetos como los definidos bajo el ítem III.2.3, este Informe Escrito fue confeccionado sólo para las invenciones 1 y 2, y sólo para aquellas partes del objeto para las cuales ha sido llevada cabo una Búsqueda Internacional, a saber: aquellas partes que han sido especificadas bajo el ítem III.2.3 de arriba.

Con respecto al ítem IV

Carencia de unidad de invención (regla PCT 13)

4.1.-Este Organismo de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

4.1.1. Reivindicaciones 9, 10 y, parcialmente, 1-8, 15, 17-22

Uso de compuestos según las reivindicaciones 9 y 10 en la preparación de un medicamento para usar como inhibidor de metástasis en huesos o del crecimiento de tumores en huesos.

4.1.2. Reivindicaciones 1, 2, 5-8, 11-18, 20-22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según las reivindicaciones 11-14 en la preparación de un medicamento para usar como inhibidor de metástasis en huesos.

4.1.3. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de osteosarcoma..

4.1.4. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de osteosarcoma, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 6.

4.1.5. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de condrosarcoma.

4.1.6. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de condrosarcoma, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 8.

4.1.7. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación del tumor de Ewing.

4.1.8. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación del tumor de Ewing, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 10.

4.1.9. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de tumores de células gigantes en huesos.

4.1.10.- Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)

Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de tumores de células gigantes en huesos, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 12.

1A
2A

4.1.11. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 12, 15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según la reivindicación 11, con excepción de la epotilona B, y según la reivindicación 12 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de cordoma.

4.1.12. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 13-15, 17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de compuestos según las reivindicaciones 13 y 14 en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación de cordoma, en tanto no esté comprendido en la reivindicación N° 14.

4.1.13. Reivindicaciones 1, 3, 4, 6-8, 11, 15-17, 19, 21, 22 (todas parcialmente)
Uso de epotilona B en la preparación de un medicamento para el tratamiento, prevención o mitigación del crecimiento de tumores en huesos, incluyendo el tratamiento, prevención o mitigación de osteosarcoma, condrosarcoma, tumor de Ewing, tumores de células gigantes en huesos y cordoma.

IV-2. Las razones por las cuales las invenciones no están derivadas como para constituir un concepto inventivo general individual, según lo requerido en la regla PCT 13.1, son las siguientes:

IV.2.1. Problema a resolver

El problema a ser resuelto por la presente invención puede ser considerado la provisión de un medicamento para ser usado como inhibidor de metástasis en huesos y del crecimiento de tumores en huesos.

IV.2.2. Solución propuesta en la solicitud

La solución propuesta por el solicitante es la utilización de una epotilona, a saber: "una molécula cíclica con un anillo de 16 miembros y sustituyentes variables y una actividad farmacéutica como agente citostático que enlaza con tubulina" (reivindicación 1 y página 3, renglones 29-31).

IV.2.3. Característica técnica común

La característica técnica común de todas las realizaciones reivindicadas es el uso de compuestos que son epotilonas en el sentido de la definición dada en la página 3, renglones 29-31, de la descripción.

IV.2.4. Estado de la técnica

El documento D1 (WO-A-99/02514)

da a conocer el uso de epotilonas, incluyendo epotilonas de la presente solicitud, en el tratamiento de - *inter alia* - osteosarcoma y tumores de pecho y de próstata, ver los pasajes mencionados en el informe de búsqueda.

El documento D2 (WO-A-02/080846)

da a conocer el uso de epotilonas y aza-epotilona, incluyendo epotilonas de la presente solicitud, en el tratamiento de - *inter alia* - osteosarcoma y tumores de mama y de ovario, ver los pasajes mencionados en el informe de búsqueda.

El documento D3 (WO-A-03/007924)

da a conocer el uso de las epotilonas A-D y de sus derivados aza en combinación con un bifosfonato, un compuesto de platino o un compuesto vasculostático en el tratamiento de metástasis en huesos, ver los pasajes mencionados en el informe de búsqueda.

El documento D4 (WO-A-02/080846)

da a conocer el tratamiento de cáncer de próstata usando epotilonas, en particular, epotilonas A o B, ver los pasajes mencionados en el informe de búsqueda.

El documento D5 (US-B-6387927)

da a conocer el uso de derivados de epotilona en el tratamiento de tumores de próstata, ver los pasajes mencionados en el informe de búsqueda.

150
20

El documento (WO-A-02/14323)

da a conocer el uso de aza-epotilonas en el tratamiento de osteosarcoma, ver los pasajes mencionados en el informe de búsqueda.

El tratamiento de cáncer de mamas o de ovario (D2) o de tumores de próstata (D5) caen dentro de la definición de tratamiento/prevenición/mitigación de metástasis en huesos, ver página 3, párrafo 3 de la descripción.

IV.2.5. Característica técnica especial (regla PCT 13)

IV.2.5.1. Característica(s) técnica(s) no novedosas

La característica técnica de que todos los compuestos son epotilonas utilizadas en la inhibición de metástasis en huesos o del crecimiento de cáncer en huesos no es novedosa, ver las revelaciones de los documentos D1-D6 resumidos arriba, en la sección IV.2.3.

En consecuencia, esta característica técnica puede no representar una "característica técnica especial" en el sentido de la regla PCT 13.2.

IV.2.5.2. Otra(s) característica(s) técnica(s) especial(es)

En la presente solicitud no se pueden distinguir otras característica(s) técnica(s) especial(es) que pueden consideradas como una "característica técnica especial" involucrada en la relación técnica entre diferentes invenciones.

En consecuencia, la solicitud carece de la existencia de un "concepto inventivo general individual" en el sentido de la regla PCT 13(1).

IV.2.5.3. Subdivisión de aplicaciones terapéuticas

El tratamiento/prevenición/mitigación de metástasis en huesos y del crecimiento de tumores en huesos, respectivamente, no están derivados de una característica técnica especial en el sentido de la regla EPC 30, y las reivindicaciones que tratan de estas dos aplicaciones terapéuticas se refieren a dos grupos diferentes de invenciones.

IV.2.5.4. Subdivisión de compuestos químicos

Además, el uso de epotilonas en el sentido de la definición dado en la descripción, a saber: "una molécula cíclica con un anillo de 16 miembros y sustituyentes variables y una actividad farmacéutica como agente citostático que enlaza con tubulina" (página 3, renglones 29-31) en el tratamiento/prevenición/mitigación de ambas metástasis en huesos es conocida.

El uso de epotilonas puede, por ello, no servir como "característica técnica especial" que deriva el uso de las diferentes epotilonas reivindicadas en la presente solicitud como para formar un "concepto inventivo general individual" en el sentido de la regla PCT 13.1.

En consecuencia, el grupo de invenciones relacionadas con el crecimiento de tumores en huesos según el ítem IV.2.5.3 (aplicaciones terapéuticas) también puede ser subdividido en (grupos de) compuestos químicos a los fines de obtener invenciones unitarias.

IV.2.5.5. Para algunos grupos de compuestos, las aplicaciones terapéuticas metástasis en huesos y crecimiento de tumores en huesos han sido fusionadas en una sola invención, a pesar de una carencia de unidad, siempre que esto parezca posible sin un esfuerzo significativo para proceder a una búsqueda y confeccionar el Informe Escrito.

IV-3. Alcance del Informe Escrito

Sólo se confeccionó un Informe Escrito para las invenciones 1 y 2, tal como están definidas arriba. En consecuencia, el Informe Escrito se refiere sólo al objeto relacionado con estas dos invenciones.

Con respecto al ítem V

Declaración fundada con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; documentos y declaraciones destinadas a apoyar esta resolución.

V.1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

151
24

- D1: WO 99/02514 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 21 de enero de 1999 (1999.01.21)
D2: WO 02/080846 A (KOSAN BIOSCIENCES, INC.) 17 de octubre de 2002 (2002.10.17)
D3: WO 03/007924 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.; CHEN,) 30 de enero de 2003 (2003.01.30)
D4: WO 99/43320 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H.) 2 de septiembre de 1999 (1999.09.02)
D5: US 6 387 927 B1 (ALTMANN KARL-HEINZ ET AL.) 14 de mayo de 2002 (2002.05.14)
D6: WO 02/14323 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY; DIMARCO, JOHN, D; GOUGOUTAS, JACK, Z; VI) 21 de febrero de 2002 (2002.02.21)
D7: WO 03/077903 A (BRISTOL-MEYERS SQUIBB COMPANY; VITE, GREGORY, D; REGUEIRO-REN, ALICIA) 25 de septiembre de 2003 (2003.09.25)
D8: WO 03/092683 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; ROTHERMEL, JOHN, DAVID) 13 de noviembre de 2003 (2003.11.13)
D9: WO 2004/080458 A (NOVARTIS AG; NOVARTIS PHARMA GMBH; PRUSCHY, MARTIN) 23 de septiembre de 2004 (2004.09.23)

V.2. Novedad (Artículo PCT 33(2))

La presente solicitud no cumple el criterio del artículo PCT 33(1), porque el objeto de las reivindicaciones 1-22 no es novedoso en el sentido del artículo PCT 33(2).

Ver sección IC.2.4 para la revelación del documento D1. (WO-A-99/02514).

La revelación de D1 es considerada lesiva de la novedad para el objeto de las presentes reivindicaciones 1, 3, 4, 6-17, 19, 21 y 22.

El documento D7 (WO-A-03/077903)

da a conocer el uso de derivados de epotilona ciano-sustituida en C12 para el tratamiento de cánceres primarios, cánceres metastásicos, tumores sólidos, y tumores originados en sangre. El cáncer en huesos es uno de los cánceres mencionados específicamente (página 4, párrafo 3; reivindicaciones 9 y 23-25).

La revelación del documento D1 es considerada lesiva de la novedad para el objeto de las presentes reivindicaciones 1-8, 11 y 17-22.

El documento D8 (WO-A-03/092683)

da a conocer derivados de epotilona para el tratamiento de – *inter-alia* – cánceres de mama y de próstata, y de metástasis de los mismos (resumen).

El documento D9 (WO-A-2004/080458)

da a conocer la combinación de derivados de epotilona con radiación ionizante para el tratamiento de cánceres de mama y de próstata donde el tratamiento comprende explícitamente la prevención de la “propagación metastásica de tumores y el crecimiento y desarrollo de micrometástasis” (resumen y página 2, último párrafo a página 3, primer párrafo).

Contrariamente a la declaración acerca de la monoterapia de la página 2, renglones 21-22 de la descripción de la presente solicitud, las presentes reivindicaciones no están limitadas a monoterapias con epotilonas como el único compuesto activo.

Las metástasis de cánceres de mama y de próstata desarrollan predominantemente metástasis en los huesos, confróntese página 3, párrafo 3 de la descripción. Las revelaciones de los documentos D8 y D9 comprenden, en consecuencia, la prevención/profilaxis de metástasis en huesos, y lesionan la novedad para el objeto de las presentes reivindicaciones 1-8, 11 y 16-22.

Las presentes reivindicaciones 1-22, en tanto se refieran a las invenciones 1 y/o 2, carecen de novedad en el sentido del artículo PCT 33(2).

Si el solicitante está en condiciones de reponer la novedad en las reivindicaciones mencionadas arriba, por ejemplo, mediante una enmienda apropiada, se consideran las siguientes objeciones, como carencia de actividad inventiva.

152
28

V.3. Actividad inventiva (artículo PCT 33(3))

La presente solicitud no cumple el criterio del artículo PCT 33(1), porque el objeto de las reivindicaciones 1-22 no involucra una actividad inventiva en el sentido del artículo PCT33(3).

V.3.1. Problema a resolver

El problema a resolver por la primera y/o la segunda invención puede ser definido como la provisión de un medicamento para el tratamiento de metástasis en huesos y/i del crecimiento de tumores en huesos, donde la expresión "tratamiento" comprende el tratamiento terapéutico, el tratamiento preventivo y el tratamiento mitigante.

V.3.2. Solución

La solución provista por la primera invención a los fines de resolver el problema de arriba es el uso de compuestos de epotilona de acuerdo con las reivindicaciones 9 y 10 en el tratamiento de metástasis en huesos y del crecimiento de tumores en huesos.

La solución provista por la segunda invención a los fines de resolver el problema de arriba es el uso de compuestos de epotilona de acuerdo con las reivindicaciones 11-14 en el tratamiento de metástasis en huesos.

V.3.3. Estado de la técnica

Ver sección V.2 para la revelación del documento D7, y sección IV.2.4 para la revelación del documento D1.

V.3.4. Análisis de la actividad inventiva

V.3.4.1. Reivindicaciones 1-22

Las presentes reivindicaciones 1-22 carecen de novedad, ver ítem V.2.

Su objeto es consecuentemente obvio para el experto en la materia, y estas reivindicaciones carecen de actividad inventiva sobre a los documentos D1 y D7 a D9 cuando se los considera individualmente como estado de la técnica.

V.3.4.1. Compuestos específicos individuales en las reivindicaciones 10, 12 y 14

El documento D7, que resuelve el mismo problema que la presente invención, ha sido seleccionado como el estado de la técnica más cercano.

En consecuencia, el problema objetivo a resolver puede ser considerado, a la vista de la revelación de D7, en la disposición de compuestos alternativos para resolver el(los) problemas(s) de arriba.

El experto en la materia con los conocimientos del documento D7 puede, buscando compuestos alternativos y sin ejercitar una actividad inventiva, considerar la combinación la revelación de D7 con la revelación de D1, que se refiere a derivados de epotilona alternativos para el tratamiento de tumores en huesos tales como osteosarcoma (página, renglón 8 de D1). D1 comprende también compuestos acordes a aquellos de las reivindicaciones 10, 12 y 14. Desde el punto de la aplicabilidad de los compuestos de D7 en el tratamiento tanto de tumores en huesos como de metástasis en huesos, el experto puede también, con una expectativa de éxito razonable, ensayar el uso de compuestos del documento D1, ya conocido en el tratamiento de cáncer en huesos y de metástasis en huesos. Puede concebir también leves modificaciones estructurales tales como sustituciones de un grupo funcional no complejo por otro.

En consecuencia, parece que el objeto de las presentes reivindicaciones, en particular, de las reivindicaciones 10, 12 y 14, carece de actividad inventiva a la vista de las revelaciones de D7 y D1 combinadas.

En este contexto, se hace notar que los experimentos de la presente solicitud han sido llevados a cabo con sólo un compuesto individual, a saber: 7-11-dihidroxi-3-(2-metil-benzotiazol-5-il)-10-(prop-2-en-1-il)-8,8,12,16-tetrametil-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecano-5,9-diona. Basado sobre los resultados experimentales de este compuesto individual, el solicitante aparentemente espera una actividad comparable para todos los demás compuestos reivindicados, utilizando un planteo similar al del de la solución del problema del experto en la materia descripto arriba.

El objeto de las presentes reivindicaciones 1-22, en tanto no se relacionen con los invenciones 1 y/o 2, carecen de consecuencia de la existencia de actividad inventiva en el sentido del artículo PCT 33(3).

153
3X

V.4. Aplicabilidad industrial (artículo PCT 33(4)).

V.4.1. Reivindicaciones 1-16 y, parcialmente, 21-22.

Las presentes reivindicaciones 1-16 y la parte de uso de las reivindicaciones 21 y 22 se relacionan con el uso de derivados de epotilona en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de metástasis en huesos o del crecimiento de tumores en huesos, y cumplen los requisitos del artículo PCT 33(4).

V.4.2. Reivindicaciones 17-20 y, parcialmente, 21-22.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 17-20 y de la parte de procedimiento de las reivindicaciones 21 y 22 acerca de la cuestión de si son aplicables industrialmente no existe un criterio unificado en los estados signatarios del PCT. La patentabilidad puede depender entonces de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de reivindicaciones destinadas al uso de un compuesto en un tratamiento medicinal, pero permite, no obstante, reivindicaciones por un compuesto conocido destinadas a un primer uso en tratamientos medicinales y el uso de tales compuestos en la manufactura de un medicamento destinado a un tratamiento medicinal novedoso.

Protocolo No. R 256/2007

He explicado la prohibición de intervención según § 3 párrafo 1 No. 7 Ley de Documentación. A mi pregunta, si existe alguna anteversión en sentido de la norma, se contesto de forma negativa.

Yo certifico las firmas rendidas ante mi persona:

Del señor Dr. Uwe **HARTMANN**,
Nacido el 3 de Abril de 1958

Del señor Dr. Walter **KLOSE**,
Nacido el 26 de Diciembre de 1952,

Del señor Dr. Jens **HOFFMANN**,
Nacido el 9 de Enero de 1963,

Todos conocidos en persona

Del señor Ulrich **KLAR**,
Nacido el 20 de Agosto de 1957
Identificado por presentación de su documento de identidad vigente No.
2495435516

Del señor Dr. Hubertus **PIETSCH**,
Nacido el ilegible de Diciembre de 1967,
Identificado por presentación de su documento de identidad vigente No.
7901159071

Todos con domicilio de negocios en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178.

Al mismo tiempo certifico a raíz de la examinación de las actas de registro mercantil en el juzgado Charlottenburg del numero de diligencia HR B 283, que la empresa Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, con domicilio en Berlín se encuentra registrada bajo el anterior numero de diligencia en el registro mercantil y que los ya nombrados señores Dr. Hartmann y Dr. Klose están autorizados para actuar en forma conjunta como apoderados en representación de la empresa Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft.

Berlín, 14 de Mayo de 2007

Firma
Representante Notarial



Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

55
33

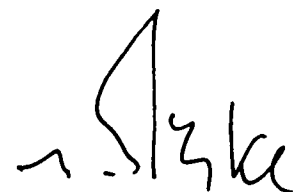
Calculo de gastos según §§ 141, 154 reglamento de costos

Valor comercial: 12.000,00 Euro

Tarifa de legalización §§ 32,45 I	15,00 Euro
Tarifa de gestión § 58	15,00 Euro
Tarifa para certificado de representante según § 150	13,00 Euro
Gastos papelería §§ 136, 152	2,00 Euro
Gastos correo §§ 137, 152	4,35 Euro
	49,35 Euro
19 % IVA	9,38 Euro
	58,73 Euro

Berlín, 14 de Mayo de 2007

Firma
Representante Notarial



Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

186
34

APOSTILLE
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Abogado Stefan R ö h n i s c h _____

3. en su calidad de Representante oficialmente solicitado _____

4. está proveída con el sello
del Notario _____

confirmado

5. en Berlín

6. el 16 de Mayo de 2007

7. por el presidente de la audiencia provincial en Berlín

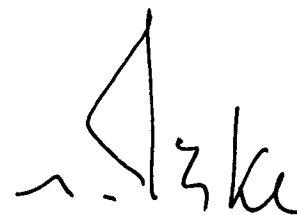
8. bajo el número. 9101 a E-F 2994/2007

9. Sello

10. Firma
p.o. (por order)

Firma ilegible

Dittrich



Adolf Watzke

Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

157
75**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

Los suscritos,
(We, the undersigned)

HOFFMANN, Jens
con domicilio en Mühlenbeck, Alemania
(domiciled in)

KLAR, Ulrich
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

PIETSCH, Hubertus
con domicilio en Berlin, Alemania
(domiciled in)

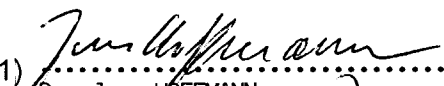
declaramos que somos los inventores de la invención que lleva el título
(declare that we are the inventors of the invention titled)

**"USE OF EPOTHILONES IN THE TREATMENT OF BONE METASTASES AND BONE
TUMORS OR CANCERS"**

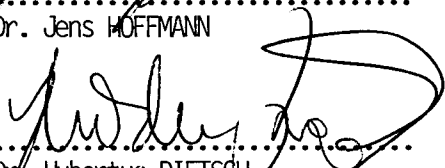
y que hemos cedido el derecho sobre esta invención en Colombia, junto con los
privilegios
(and that we have assigned our rights over this invention in Colombia, together with its
privileges)

y anexidades a favor de BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(and attachments, to) Berlin, Rep. Fed. de Alemania

Berlin, May 14, 2007

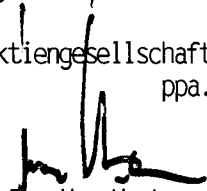
1) 
.....
Dr. Jens HOFFMANN

2) 
.....
Dr. Ulrich KLAR

3) 
.....
Dr. Hubertus PIETSCH

Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
ppa. ppa.


Dr. Walter Klose


Dr. Uwe Hartmann

Urkundenrolle-Nr. R 256/2007

Ich habe das Mitwirkungsverbot nach § 3 Abs. 1 Nr. 7 BeurkG erläutert. Meine Frage, ob eine Vorbefassung im Sinne der Vorschrift vorliege, wurde verneint.

150
38

Die vor mir geleisteten Unterschriften

des Herrn Dr. Uwe **H a r t m a n n**,
geboren am 3. April 1958,

des Herrn Dr. Walter **K l o s e**,
geboren am 26. Dezember 1952,

des Herrn Dr. Jens **H o f f m a n n**,
geboren am 9. Januar 1963,

- alle von Person bekannt -

des Herrn Ulrich **K l a r**,
geboren am 20. August 1957,
- ausgewiesen durch Vorlage seines gültigen Personalausweises Nr. 2495435516 -

des Herrn Dr. Hubertus **P i e t s c h**,
geboren am 10. Dezember 1967,
- ausgewiesen durch Vorlage seines gültigen Personalausweises Nr. 7901159071 -

sämtlichst geschäftsansässig in 13353 Berlin, Müllerstraße 178,

beglaubige ich.

Zugleich bescheinige ich aufgrund heutiger Einsicht in die Akten des Handelsregisters beim Amtsgerichts Charlottenburg zur Geschäftsnummer HR B 283, dass die Firma Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft mit Sitz in Berlin unter vorgenannter Geschäftsnummer im Handelsregister eingetragen ist und dass die vorgenannten Herren Dr. Hartmann und Dr. Klose als Prokuristen gemeinsam zur Vertretung der Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft, Berlin, berechtigt sind.

Berlin, 14. Mai 2007



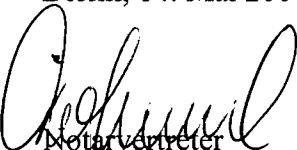
Notarvertreter

Kostenberechnung gem. §§ 141, 154 KostO

Geschäftswert: 12.000,00 €

Beglaubigungsgebühr §§ 32, 45 I	15,00 €
Wegegebühr gem. § 58	15,00 €
Gebühr für die Vertreterbescheinigung gem. § 150	13,00 €
Schreibauslagen §§ 136, 152	2,00 €
Postauslagen §§ 137, 152	4,35 €
	49,35 €
19 % Mehrwertsteuer	9,38 €
	58,73 €

Berlin, 14. Mai 2007



Notarvertreter

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Rechtsanwalt Stefan Röhnisch

3. in seiner Eigenschaft als amtlich bestellter Vertreter

des Notars in Berlin Dimitri Rempen

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel

des/der Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 16. Mai 2007

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

8. unter Nr. 9101a E-F 2994/2007

9. Siegel/
Stempel

10. Unterschrift
Im Auftrage

Dittrich