

Clarke, Mod

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-011525-B-00006-0000

Fecha: 2009-01-30 15:44:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 329 CTO INFORMACION Folios: 8

2621 Div 2B

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

128

Re: Expediente No. 04.011.525B
Solicitud de patente a nombre de Novartis AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad Novartis AG, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, dando alcance al recurso de reposición presentado el 26 de enero de 2008 contra la resolución No. 54675 notificada el 23 de diciembre de 2008 expedida por el Superintendente de Industria y Comercio y con base en el artículo 34 del código contencioso administrativo, respetuosamente me permito presentar la información complementaria que se menciona en mi recurso y que demuestra la altura inventiva de la invención en estudio. De igual forma anexo la hoja número 2 de mi recurso, la cual por un error involuntaria no fue anexada al recurso.

Señor Superintendente,


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

HOJA NÚMERO 2 DE MI RECURSO

inventivo hecho por el examinador en la resolución acusada carece del enfoque adecuado de conformidad con las normas, jurisprudencia y reglas técnicas que existen para poder desvirtuar el nivel inventivo de la invención, toda vez que ese despacho no realizó un análisis apropiado del nivel inventivo, debido a que efectuó la búsqueda de los documentos de la técnica anterior sin hacer el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que afrontó el solicitante en el momento antes que la solicitud fuera conocida. En este sentido, la Oficina de patentes incurre en el error de realizar un estudio de tipo hindsight, el cual no es permitido para la evaluación del nivel inventivo de la invención.

Esto claramente llevó a esa despacho a una evaluación inapropiada de la altura inventiva de la invención en estudio, pues al no haber tenido en cuenta los lineamientos y la doctrina para realizar una adecuada evaluación del nivel inventivo, la condujo a una aplicación errónea de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486, debido a que no consideró el estado de la técnica y no pudo demostrar cómo una persona medianamente versada en el campo técnico habría llegado de manera evidente a partir del documento citado (WO 00/49019) a la materia objeto de la solicitud en estudio, toda vez que su análisis fue incorrecto y producto de un enfoque de tipo hindsight.

A su vez el artículo 16 de la Decisión 486 señala que *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica."*

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida(...)". El subrayado es nuestro.

De acuerdo con este artículo es claro que los documentos que pueden ser citados como anterioridades son aquellos que afectan la solicitud desde el momento contado hacia atrás a partir de la fecha de la prioridad reivindicada.

Lo anterior significa que la referencia (WO 00/49019), escogida por ese despacho en el examen de búsqueda, fue seleccionada partiendo del conocimiento de la invención en estudio, sin tener en cuenta cuál era el estado del arte en el momento de la fecha de prioridad de la solicitud.

En este sentido, es notable cómo ese Despacho violó las normas aquí citadas pues desconoció la altura inventiva de la presente invención frente a lo divulgado en el estado del arte, justo antes de la presentación de prioridad de esta solicitud, es decir, del 19 de julio de 2001. También es claro, cómo la Superintendencia de Industria y Comercio no tuvo presente el significado de la expresión "estado de la técnica", pues tomando como punto de partida la misma invención, es decir, efectuando la búsqueda a posteriori, no

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Investigaciones in vivo Comentarios Generales

- ❖ Interacciones en su mayor parte evaluadas mediante el uso de uno o máximo dos dosis diferentes de cada compuesto y en algunos casos con programa.
- ❖ Interacción cuantificada por el Index Clarke-Combination (CCD): T/C para fármacos individuales multiplicados en conjunto ($T/C_{\text{teórico}}$) y comparado con T/C observado de la combinación ($T/C_{\text{experimental}}$); si

$T/C_{\text{exp}} < T/C_{\text{teórico}} \Rightarrow$ **sinergia**, similar $\Rightarrow$ **adición**, $T/C_{\text{exp}} > T/C_{\text{teórico}} \Rightarrow$ **antagonismo**

Cuánto? Porque no se aplica la misma guía:

$CI = 0.7-1.3 \Rightarrow$ **adición**; $CI > 1.3 \Rightarrow$ **antagonismo**, $CI < 0.7 \Rightarrow$ **sinergismo**

EPO906

PTK787 EN MODELO EN RATÓN ORTOTÓPICO B16 MELANOMA: METASTASIS EN GANGLIO LINFÁTICO

TRATAMIENTO (n=6-8)		TIEMPO (DÍAS)		
		14		
PKT787 100 MG/KG	EPO906	PESO DE LA METASTASIS (g)	%T/C	CCI
Vehículo	Vehículo	313±53	-	-
PKT787	Vehículo	183±42	58	-
Vehículo	EPO906 2 mg/kg	384±60	123	0.71
Vehículo	EPO906 4 mg/kg	132±24	42	0.24
PKT787	EPO906 2 mg/kg	511±182b	167	0.16
PKT787	EPO906 4 mg/kg	561±123	189	0.16

En el punto final del día 14, CI<0.7 para ambos programas: SINERGIA

EPO906

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielsweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofofin, 8-Cl-cAMP,

- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper,

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosisereinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Diejenigen Verbindungen der Formeln B, AB, CB, ABC sowie insbesondere I, die im Abschnitt G'-G-E-E' eine bzw. zwei Doppelbindungen aufweisen, stellen

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN

2020

Bogotá, D.C., 17 de febrero de 2009

Abogada

JIMENA ESCOBAR URIBE

REFERENCIA:	Radicación No.	04-11525-B
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	139

TÍTULO "Combinaciones de compuestos vasculoestáticos con epotilona B"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

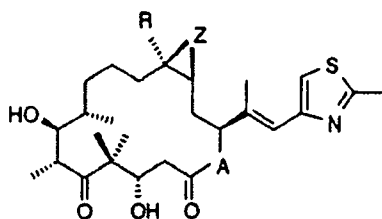
Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 7 a 37, el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 107 a 108 y las observaciones del solicitante.

Objeto de la Invención

Reivindicación 1: combinación que comprende:

- Un compuesto vasculoestático: PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina.
- Un compuesto de fórmula (I) el cual es Epotilona B



Reivindicación 2: Composición que comprende:

- Un compuesto vasculoestático: PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina.
- Un compuesto de fórmula (I) el cual es Epotilona B
- Un vehículo farmacéuticamente aceptable

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones útiles y novedosas que exhiban un perfil mejorado, incluyendo un espectro

más amplio de la actividad antitumoral, eficacia contra tumores resistentes a múltiples fármacos y una seguridad y tolerabilidad más altas en vista de las limitaciones que se han observado con otros medicamentos como los taxanos y sus efectos laterales en terapias de combinación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación o una composición farmacéutica que comprende (a) Un compuesto vasculostático, y (b) epotilona B de fórmula I.

Evaluación de Nivel inventivo

Las características **esenciales** de la combinación de la reivindicación 1, es decir:

(a) un compuesto vasculostático: PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina;

(b) Un derivado de epotilona de fórmula (I) la cual es Epotilona B

Habían sido divulgadas previamente en el Estado de la Técnica (ver D1 pág 24 línea 36):

D₁ enseña (ver folios: 90-94) derivados de epotilonas A o B, útiles en terapia antiangiogénesis, tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y en terapia anticancerígena donde la epotilona puede combinarse con otros agentes quimioterapéuticos para conseguir efectos aditivos o sinérgicos como con: "vasculostáticos", compuestos de platino, doxorubicina, taxanos o inhibidores del factor de crecimiento.

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **ha seleccionado un vasculostático específico** PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina pero esta diferencia no parece conceder una ventaja inesperada ya que la anterioridad sugiere las combinaciones entre Epotilona B con vasculostáticos diciendo que los compuestos de fórmula (I), es decir, nuevos derivados de Epotilona, pueden ser usados en combinación con vasculostáticos (entre otros) para ser usados en la terapia de tumores y así alcanzar efectos aditivos o sinérgicos (ver abstract).

De esta forma no puede determinarse **un efecto técnico inesperado** que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque a pesar de que la descripción presenta protocolos de ensayos (denominados "ejemplos") realizados sobre ratones (ejemplos 5 Y 6) con las combinaciones reivindicadas y ahora en su recurso muestra los resultados obtenidos en estos ensayos corroborando el sinergismo y la disminución del tamaño de los tumores, no se considera un efecto inesperado ya que la anterioridad previamente lo había sugerido.

Así el **Problema Técnico Objetivo fundamental** de la Invención Reivindicada se redefine en "Cómo lograr combinaciones entre epotilona B y el compuesto vasculostático PKT787 alternativas a las conocidas".

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de este tipo de combinaciones y composiciones para un experto en la materia.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que una persona normalmente versada en la materia no encontraría evidente a partir de D1 seleccionar el compuesto vasculostático PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil) ftalazina-1-amina) para combinarlo con la epotilona B, ya que dicho documento solo menciona de manera general la participación de platino, inhibidor de topoisomerasa, inhibidores de las proteínas quinasa como genisteína, estaurosporina, antigestanos, de ahí que es notorio el enfoque hindsight, ya que el examinador no logró demostrar de manera contundente y lógica cómo una persona medianamente versada en la técnica habría escogido a partir de D1 la combinación seleccionada ya que ni siquiera se revela el agente vasculoestático.

Se aclara al solicitante que se demuestra que una persona medianamente versada en el campo técnico de manera obvia llega a las combinaciones reivindicadas toda vez que D1 sugiere que un compuesto de fórmula (I) combinado con compuestos vasculostáticos conlleva efectos aditivos o sinérgicos (ver abstract). D₁ enseña (ver folios: 90-94) derivados de epotilona A o B, útiles en terapia antiangiogénesis, tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y en terapia anticancerígena donde la epotilona puede combinarse con otros agentes quimioterapéuticos para conseguir efectos aditivos o sinérgicos como con: "vasculostáticos", compuestos de platino, doxorubicina, taxanos o inhibidores del factor de crecimiento. Por lo tanto un experto en la materia va a seleccionar cualquier compuesto vasculostático y lo combinará con Epotilona B para comprobar que también obtendrá ventajas sobre los compuestos solos tanto en disminución de la metástasis o el tumor como en efectos sinérgicos, porque ya D1 lo había previsto.

2. Afirma el solicitante que el examinador debió analizar si la elección de los compuestos de la combinación presentaron un efecto técnico inesperado, lo cual se manifestó en los ejemplos 5 y 6 que muestran que se presenta un efecto inesperado en la disminución del tamaño de tumores sólidos en ratones, por lo cual una persona medianamente versada en la técnica no habría podido derivar de manera evidente estos resultados toda vez que dicha anterioridad falla en sugerir que se puedan alcanzar efectos ventajosos con el compuesto PTK787 en combinación con la epotilona B y que además se supera un prejuicio técnico en la utilización de taxanos en el tratamiento del cáncer que hace que se aumenten los efectos laterales indeseados.

Se aclara al solicitante que de manera explícita el abstract de D1 enseña que un compuesto de fórmula (I) en combinación con otras sustancias revela que conlleva efectos aditivos o sinérgicos, por lo cual resultará obvio para una persona medianamente versada en la técnica que si tomara como punto de partida otro compuesto vasculostático no mencionado tendrá toda la probabilidad de obtener efectos semejantes a los ya encontrados en D1.

Aunque el resultado del ejemplo 5 (folio 36) presenta efecto sinérgico de las composiciones con respecto a cada compuesto utilizado solo, esta sinergia

no representa ningún efecto inesperado frente a los conocimientos del estado de la técnica que tiene el experto en la materia.

- 3. Afirma el solicitante que una persona medianamente versada en la técnica no hubiera podido resolver el problema de la manera ingeniosa como lo realizó el solicitante pues habría pensado en otras combinaciones sugeridas en D1 pero no habría pensado en realizar una combinación tan específica como la mostrada en esta solicitud y mucho menos habría previsto el resultado obtenido en términos de la reducción del tamaño del tumor sólido y la sinergia producida, para lo cual se ponen en consideración los datos obtenidos en un estudio que exhibe reducción del peso de la metástasis y su índice de combinación Clarke es menor de 0.7.

Se aclara al solicitante que sí podría haberse previsto el resultado obtenido ya que la anterioridad en su abstract indicaba que existían efectos sinérgicos y de disminución tumoral, entre epotilonas con los compuestos inhibidores de cinasa de tirosina VEGF, por lo tanto los datos anexados en su recurso solamente corroboran lo que ya se había enseñado previamente.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 2, folios 107 a 108.

Bogotá, D. C.,

CONCEPTO TÉCNICO 321	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202087
----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------

139