

2621 P BIS 2/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-011525-B-00002-0000

Fecha: 2008-06-12 15:16:29 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act: 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

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

Re: Expediente No. **04-011.525 B**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG.**

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 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, en respuesta al oficio No. 3971 del 14 de marzo de 2008 relacionado con el concepto técnico No. 357, me permito manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se canceló la antigua reivindicación 6, que hacía mención al uso de la combinación.

2.2 Se especificaron dentro de la reivindicación 1, los dos componentes de la combinación, es decir, que el compuesto vasculoestático es el compuesto PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) y la epotilona es la epotilona B. Debido a esta limitación, se cancelaron las antiguas reivindicaciones 2, 3, y 4.

2.3 Se modificó la dependencia de la antigua reivindicación 5 (nueva reivindicación 2).

En este sentido, me permito decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de brindar claridad a esta reivindicación de acuerdo con lo sugerido por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No. 08-43,873 del 4 de junio de 2008, con el cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto al capítulo reivindicatorio.

3. Claridad de la solicitud

Con relación a la descripción, me permito señalar que la invención demuestra la eficacia de la combinación definida ahora reivindicada, mediante los resultados en un modelo animal y que debido a que la combinación es tan específica, es decir, el compuesto vasculoestático PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) y la epotilona B, no existe otra clase de combinación en la técnica anterior con la cual se pueda realizar una comparación. Por lo tanto, se solicita al examinador aceptar la claridad de la descripción a la luz de la materia ahora objeto de protección.

4. Nivel inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud estableciendo una comparación entre la invención en estudio y la anterioridad D1, indicando que *“La única diferencia con D1 es que esta solicitud combina...”*, lo cual significa que parte de las semejanzas y diferencias de los dos documentos y esta solicitud.

Lo anterior no es apropiado ni ajustado a las prácticas sobre valoración del nivel inventivo porque está objetando nivel inventivo con el análisis de novedad, que precisamente es determinar semejanzas y diferencias.

De forma errónea extrapola el examinador *“que no logra determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no presenta datos o resultados comparativos en tal sentido según lo requerido en el ítem 3.1.”*, afirmación que resulta ser una conclusión de indicar semejanzas y diferencias.

No obstante el examinador no logra hacer un adecuado análisis de nivel inventivo, procedo a demostrar la presencia de dicho requisito en la invención bajo análisis.

Aún más, el examinador establece en su concepto técnico que *“La única diferencia con D1 es que esta solicitud tiene un compuesto específico vasculoestático que no se mencionan en la anterioridad pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja que otorgue un salto tecnológico ventajoso excepcional.”*

“De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no presenta datos o resultados comparativos en tal sentido según lo requerido en el ítem 3.1.”

“Así el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y la combinación y composición reivindicadas se consideran tan solo una alternativa, sin algún salto tecnológico que las haga superior a lo previamente conocido.”

“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.”

“Si el solicitante considera que las combinaciones y composiciones de la invención son superiores a lo conocido, este despacho le recomienda aportar datos relacionados para poder llegar a tal conclusión.”

En cuanto a los argumentos expuesto por el señor examinador, me permito decir que una persona medianamente versada en la técnica no habría derivado de manera evidente la combinación específica ahora reivindicada en la presente invención, toda vez que las enseñanzas del documento D1 reporta o sugiere de manera general que los derivados de epolina allí descritos se pueden emplear solos o en combinación con otros principios activos y clases de sustancias que pueden ser empleadas en la terapia para tumores a fin de alcanzar efectos sinérgicos. No obstante, este documento falla en sugerirle a una persona medianamente versada en la técnica, una combinación tan específica como la revelada en la presente invención, es decir, de un compuesto vasculostático como que el compuesto PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) que inhibe el VEGFR y la epotilona B.

En este sentido, atentamente dirijo la atención del examinador al ejemplo 5 de la descripción de esta invención, donde se muestra cómo las combinaciones específicas de epotilona B y el compuesto PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) muestran ventajas en estudio sobre fragmentos de tumor de carcinoma de próstata humana DU 145 desarrollado de manera subcutánea en ratones pelados.

En efecto, como se manifiesta en la descripción, el efecto de la combinación reivindicada en comparación con el efecto de cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos independientemente empleados, da como resultado un efecto eficaz, en términos del retraso de la progresión en la enfermedad proliferativa o con el cambio en el volumen del tumor.

Lo anteriormente expuesto no habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia a partir de lo revelado en el documento WO 00/49019 (D1), citado por el examinador, porque la persona versada en la materia no encontraría motivación suficiente para realizar una combinación entre epotilona B y el compuesto PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) mencionados en la nueva reivindicación 1, a partir de las enseñanzas generales encontradas en la anterioridad.

En primer lugar me permito enfatizar que, contrario a lo establecido por el examinador, el problema técnico que intenta resolver la presente invención se encuentra definido en las páginas 1 y 2 de la solicitud de la siguiente manera: “En

*vista de estas limitaciones así como en vista de los efectos laterales comúnmente observados con terapias de combinación estándares, **existe claramente la necesidad de la identificación de combinaciones novedosas que exhiban un perfil total mejorado, incluyendo un espectro más amplio de la actividad antitumoral, eficacia contra tumores resistentes a múltiples fármacos y una seguridad y tolerabilidad más altas.***” (El subrayado es nuestro)

Ahora bien, basándonos en este problema es claro que el solicitante era conciente de la existencia en el estado de la técnica de composiciones farmacéuticas cuyo compuesto activo es una epotilona utilizada de manera individual o en combinación con **otros agentes quimioterapéuticos**. Igualmente, existían reportes de la eficacia terapéutica de compuestos de platino, que habían sido reportados como agentes antineoplásicos citostáticos para el tratamiento de cáncer de ovarios, de vías respiratorias y de piel entre otros.

Sin embargo, el documento D1 de ninguna manera preveía que entre la multitud de compuestos reportados como agentes quimioterapéuticos, justamente la combinación de **epotilona B y un compuesto vasculoestático, específicamente PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina)**, el cual inhibe el VEGFR sería una combinación novedosa que exhibiera un perfil total mejorado, incluyendo un espectro más amplio de la actividad antitumoral, eficacia contra tumores resistentes a múltiples fármacos y una seguridad y tolerabilidad más altas.

Con todo respeto, la afirmación del examinador cuando establece: “*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.*” resulta de un análisis ligero de la situación, donde el examinador no se ha tomado el trabajo de ubicarse en el momento previo a la invención, en el cual una persona medianamente versada en la técnica no habría derivado de manera evidente la **combinación específica**, ahora reivindicada en la presente invención.

En este sentido, resulta importante dirigir la atención de ese despacho al contenido del Manual Andino de Patentes, especialmente al numeral 10.4 que se relaciona con los “*Indicios de la existencia de nivel inventivo*”, donde se manifiesta que: “*En la práctica del examen de fondo se puede utilizar una serie de indicios para identificar la existencia de nivel inventivo, tales como:*

- ***el carácter inesperado del resultado;***
- *el hecho de haber superado un prejuicio técnico anterior;*
- *la sorprendente sencillez de la solución propuesta;*
- *el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;*
- *la originalidad de la solución, que se aparta del camino conocido y abre una vía nueva; y*
- *el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente y aún insatisfecha.”*

(El resaltado es nuestro.)

De lo anterior, es claro que la invención cumple con el requisito inventivo ya que la combinación reivindicada presenta un carácter inesperado ya que, como se expone en la memoria descriptiva, esta combinación exhibe un perfil total mejorado, incluyendo un espectro más amplio de la actividad antitumoral, eficacia contra tumores resistentes a múltiples fármacos y una seguridad y tolerabilidad más altas.

Adicionalmente, es necesario subrayar que no es acertada la apreciación del examinador cuando afirma que la **única** diferencia entre la presente invención y D1 es que esta solicitud tiene dos compuestos específicos de platino que no se mencionan en la anterioridad y que no se aprecia una ventaja técnica.

En este sentido, es necesario recalcar que la invención **justamente es la combinación de una epotilona específica**, que es la epotilona B con el **compuesto vasculoestático PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) el cual inhibe el VEGFR.**

Teniendo en cuenta cual es la invención, resulta pertinente sumar a la información anterior, el contenido del numeral 10.8.1.c del Manual Andino de Patentes que expresa bajo el título: ***“Invenciones de selección”*** el siguiente ejemplo: ***“Supongamos que un documento del estado de la técnica describe una serie de compuestos de fórmula general A-R, en la cual A es la parte mayor de la molécula y R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. El solicitante ahora reivindica un grupo más reducido dentro de este grupo conocido, con R igual a 3-5 átomos de carbono. Supongamos que este grupo específico no está explícitamente descrito en ningún antecedente del estado de la técnica, ni por nombre químico, o por su fórmula química, o por sus características físico-químicas, y que además los ejemplos están fuera del grupo reducido reivindicado (ej. C16-C17). Además, los miembros del grupo reducido reivindicado exhiben unos efectos técnicos sorprendentes no descritos en el estado de la técnica. En este caso, el grupo reducido reivindicado es nuevo (selección) y posee altura inventiva si el efecto técnico es sorprendente frente a las indicaciones del estado de la técnica.”*** (El resaltado es nuestro.)

Al analizar el presente caso a la luz de la información anterior y hacer este ejemplo extensivo a las composiciones, podemos deducir fácilmente que la composición reivindicada en esta solicitud es a todas luces inventiva según lo manifestado en el Manual, veamos porque:

Si hacemos la semblanza entre el ejemplo proporcionado en el Manual para el compuesto **A-R** y decimos que es la composición la que contiene los ingredientes **A-R** y analizamos la invención reportada en D1, encontramos que R es el grupo de todos las epotilonas y A es el grupo de todos los agentes anti-tumorales. Ahora, el solicitante reivindica una composición novedosa de una sustancia específica del grupo R (**epotilona B**) y otra específica del grupo A: **compuesto vasculoestático PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) el cual inhibe el VEGFR.** Es así que se puede corroborar que la composición es inventiva

toda vez que la misma no había sido explícitamente descrita en ninguna anterioridad principalmente en D1 y constituye un grupo más reducido dentro de este grupo conocido en dicha referencia, ya que en esta anterioridad no se había hecho una revelación o sugerencia del nombre químico o de la fórmula estructural de sus dos componentes, especialmente del compuesto vasculoestático PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) que inhibe el VEGFR.

Aún más, en D1 tampoco se revela o sugiere que la combinación de los dos miembros de la composición reivindicada exhibiera unos efectos técnicos sorprendentes como los indicados en la página 14 de la presente solicitud donde se establece:

“Todo lo más sorprendente es el hallazgo experimental que in vivo, la administración de una combinación de la invención comparada con una monoterapia aplicando solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención da como resultado no solamente un efecto antiproliferativo, especialmente sinérgico, más benéfico, por ejemplo, con respecto al retraso de la progresión en la enfermedad proliferativa o con respecto a un cambio en el volumen del tumor, y/o un efecto especialmente sinérgico, más benéfico de evitar eventos relacionados con el esqueleto (SREs), sino que también efectos benéficos sorprendentes adicionales, por ejemplo, menos efectos laterales y una mortalidad y morbilidad reducidas. Además, dependiendo del tipo de tumor y la combinación particular usada, se puede obtener una reducción del volumen de tumor cuando se utiliza una combinación de la invención en casos en donde a través de monoterapia no se logra ninguna reducción del volumen del tumor. Las combinaciones de la invención también son adecuadas para evitar la diseminación metastásica de tumores y el crecimiento o desarrollo de micrometástasis. La combinación de la invención en particular es adecuada para el tratamiento de pacientes con pobre pronóstico, es decir, en particular, en pacientes que no responden o recaen de un tratamiento anterior con un solo fármaco o una combinación diferente a la combinación de la invención.”

“Un beneficio adicional es que se puede utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, en donde las dosis necesariamente no solamente son más pequeñas sino que también se aplican con menos frecuencias, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos laterales. Esto es de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que serán tratados.”

Como el examinador podrá comprender, la materia aquí reivindicada es inventiva pues aún cuando sus componentes individuales eran conocidos y habían sido combinados con otros agentes anti-tumorales, existe un enorme número de posibles agente terapéuticos y un correcto análisis de la invención llevaría a establecer que un marco genérico de los posibles componentes que pueden hacer parte de una composición no puede restarle altura inventiva a una invención puntual y específica como es la composición de un compuesto vasculoestático como el PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) el cual inhibe el VEGFR y epotilona B (derivado de epotilona) como ahora se reivindica.

Si lo anterior fuera así, nada sería patentable puesto que los campos generales para las invenciones ya están establecidos. Para citar tan solo un ejemplo, la combinación de elementos químicos para lograr moléculas nuevas supuestamente estaría anticipada por el conocimiento de cada uno de los elementos en la tabla periódica.

Es más, para el nivel inventivo debería haber alguna información en las referencias citadas por ese despacho que mostrara de manera evidente la combinación que está siendo reivindicada y en el caso bajo consideración un enorme, casi infinito, número de selecciones deberían ser hechas simultáneamente para llegar a establecer la materia que aquí se reivindica.

En este orden de ideas, me permito señalar que nada en las anterioridades citadas enseña o sugiere hacer estas selecciones, toda vez que en D1 únicamente se hace mención a que derivados de epotilona (A y B) pueden ser combinadas con otros agentes quimioterapéuticos. Es así que, no podría resultar evidente para una persona medianamente versada en la técnica realizar combinaciones a partir de enseñanzas tan generales que ni siquiera concisa qué tipos de compuestos pueden estar allí abarcados.

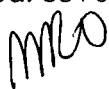
Así las cosas, aún cuando en el estado de la técnica (D1) exista un reporte genérico de los componentes aislados de la composición, la precisión de los componentes exactos y la demostración de las mejoras que se logran con la combinación específica (ver ejemplos 5 y 6 en las páginas 30 y 31 de la descripción y las páginas 14 y 15) no se alcanzan con las generalidades que se divulgaban en el estado de la técnica, lo cual es un claro indicio del nivel inventivo de la presente solicitud.

De hecho, como se manifiesta en la descripción el efecto de la combinación reivindicada en comparación con el efecto de cada uno de los ingredientes farmacéuticamente activos independientemente empleados, da como resultado una mayor eficacia en términos del retraso de la progresión en la enfermedad proliferativa o con el cambio en el volumen del tumor.

Lo anteriormente expuesto no habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia a partir de lo revelado en D1. Así las cosas, me permito decir que la presente invención sí tiene altura inventiva sobre lo reportado en la anterioridad D1. En consecuencia, pido a ese despacho otorgar el beneficio de patente de invención a la presente solicitud en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-011525-B-00002-0000

Fecha: 2008-06-12 15:16:29 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

RECIBO OFICIAL DE CAJA : OB - 43,873
 FECHA : JUNIO 4 DE 2008

**** CONSIGNACION ****

POSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3418225	03/06/2008	39,390,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

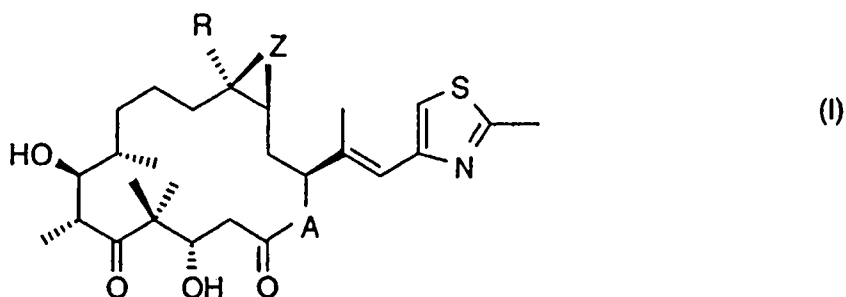
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación que comprende (a) un compuesto vasculoestático, específicamente PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-5-4-ilmetil)ftalazina-1-amina) el cual inhibe el VEGFR, y (b) un derivado de epotilona, específicamente Epotilona B de la fórmula I:

10



15 en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y Z es O, o un enlace,

en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente
20 aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

2.- Una composición farmacéutica que comprende una
25 cantidad de los ingredientes (a) y (b), la cual es terapéuticamente

2621HIJA B

33

efectiva contra una enfermedad proliferativa, de acuerdo con la combinación farmacéutica de la reivindicación 1 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 04-11525-B
Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/427
Concepto Técnico No. 2137

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/EP02/08020
Fecha de Presentación Internal. 18/07/2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 7 a 37
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 38 a 39 modificadas por la divisional realizada
Folios 107 a 108 modificadas nuevamente como respuesta del solicitante
- 1.3. Prioridad: Fecha, 19/07/2001,
País: US,
Número: 60/306,571; 60/306,559; 60/306,560
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 99 a 105

2 Objeto de la invención

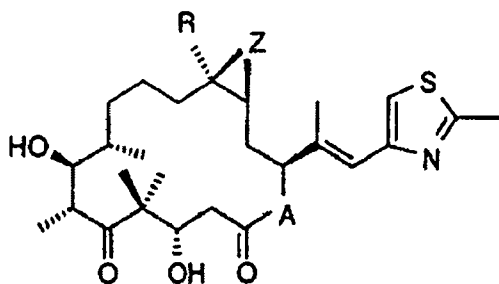
Título modificado: **COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS.**
Número de folio: 1

El objeto de la invención consiste en:

- Una combinación que comprende (a) un compuesto vasculoestático, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente de tumor sólido.
- Una composición farmacéutica que comprende dicha combinación.

Reivindicación 1: combinación que comprende:

- a) Un compuesto vasculoestático: PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina
- b) Un derivado de epotilona 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 derivado de epotilona 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 vasculoestático, y (b) epotilona B de fórmula I.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K31/427

3 De la solicitud de Patente (según el caso)

3.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

- Los argumentos presentados en la página 14 del capítulo descriptivo mencionan las ventajas de combinaciones en términos genéricos pero no es explícita en las combinaciones reivindicadas.
- Si bien la descripción en sus folios 36 y 37 muestra protocolos de estudios realizados con los compuestos reivindicados (sin mostrar resultados estadísticos o tablas) no se anexan los estudios comparativos solicitados con el estado del arte más próximo.
- Por lo tanto se concluye que la descripción no cumple con el requisito de claridad divulgación completa o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

3.2 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- El solicitante subsana la objeción realizada a la reivindicación 6.

4 Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 19/07/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los

siguientes documentos más relevantes con fecha de publicación anterior a la de la solicitud.

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 00/49019	NOVEL EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE	24/08/2000

5 **Respuesta a los argumentos del solicitante:**

- Han sido aceptadas las divisionales realizadas por el solicitante y los ajustes al capítulo reivindicatorio y se considera que la materia es nueva más no puede reconocerse su nivel inventivo pues con el estudio de una sola anterioridad y partiendo de la base de la carencia de ensayos comparativos con el estado de la técnica más cercano, este despacho considera que la anterioridad citada sugiere realizar la combinación que se pretende proteger.

6 **Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)**

6.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

Reivindicación 1: Combinación que comprende un compuesto vasculoestático: PTK787 (N-(4-clorofenil)-4-(piridin-4-ilmetil)ftalazina-1-amina, un derivado de epotilona de fórmula (I) el cual es Epotilona B

Reivindicación 2: Composición que comprende:

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

Dicha combinación se ve afectada por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

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.

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁
Un compuesto vasculoestático: PTK787	Si enseña la posibilidad de combinación con compuestos vasculoestáticos, NO menciona el que fue seleccionado en la solicitud
Epotilona B	Si

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **menciona un compuesto específico vasculoestático** pero ya la anterioridad sugería las combinaciones entre Epotilona B con compuestos vasculoestáticos.

De esta forma la diferencia encontrada no parece conceder un efecto técnico inesperado respecto al estado de la técnica porque a pesar de que la descripción presenta protocolos de ensayos con las combinaciones reivindicadas (denominados “ejemplos”) realizados sobre ratones (folios 36-37 ejemplos 5 y 6) no presenta datos o resultados comparativos con el estado de la técnica ni presenta los resultados obtenidos con estos ejemplos

Así el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada se define como la necesidad de una combinación alternativa a las previamente conocidas pero sin algún salto tecnológico que las haga superior.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de combinaciones y composiciones para el experto en la materia.

7 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 2 (folios: 107-108)

Bogotá, D.C.,

[Handwritten signature]

CONCEPTO TECNICO No. 2137	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
-------------------------------------	--