

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá D.C.,

Abogado  
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

|        |            |            |
|--------|------------|------------|
| ASUNTO | Radicación | 08 044 912 |
|        | Trámite    | 011        |
|        | Evento     | 378        |
|        | Actuación  | 519        |
|        | Oficio     |            |
|        | Folios     | 8          |

09270

|                                     |                                     |                               |                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención                | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional                        | <input type="checkbox"/>            |                               |                                     |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | <input checked="" type="checkbox"/> | Capítulo I                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
|                                     |                                     | Capítulo II                   | <input type="checkbox"/>            |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2006/042915                   |                               |                                     |
| Fecha de Presentación Internacional | 02/Noviembre/2006                   |                               |                                     |

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

|                   |                  |                    |
|-------------------|------------------|--------------------|
| Descripción:      | Folios 42 a 85   | 02/Mayo/2008       |
| Reivindicaciones: | Folios 86 a 94   | 02/Mayo/2008       |
|                   | Folios 144 a 149 | 28/Septiembre/2009 |
| Dibujos           | Folio 96         | 02/Mayo/2008       |
| Prioridad:        | US60/733,562     | 04/Noviembre/2005  |
|                   | US60/837,509     | 14/Agosto/2006     |

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Combinaciones antineoplásticas con inhibidor de objeto de rampicina en mamíferos, herceptina, y/o HKI-272"

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones herceptina con un inhibidor de mTOR y/ HKI272 útiles en el tratamiento de neoplasmas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un producto que contiene una temsirolimus y una herceptina como una preparación combinada útiles en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 39/395.

#### 4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

Aunque las reivindicaciones 1 a 3 se pretenden presentar como producto que contiene temsirolimus y una herceptina (reivindicación 1), rapamicina y un HKI-272 (reivindicación 2), y herceptina y un HKI-272 (reivindicación 3), como una preparación combinada **para uso simultaneo, separado o consecutivo en el tratamiento de un neoplasma en un mamífero**, dichas reivindicaciones tal y como se encuentran redactadas corresponden en realidad a un método de tratamiento humano o animal y constituyen una excepción a la Patentabilidad de conformidad con el Artículo 20 de la Decisión 486, literal d). Teniendo en cuenta lo anterior, se requiere que el solicitante retire las reivindicaciones antes mencionas y sus dependientes del capítulo reivindicatorio.

Este hecho se evidencia cuando se realiza el estudio del capítulo descriptivo actualmente presentado y los ejemplos allí ilustrados los cuales corresponden únicamente a métodos de tratamiento de neoplasmas.

#### 5. De la Solicitud de Patente

##### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

El capítulo reivindicatorio no es consistente con la descripción de la solicitud bajo estudio, toda vez que las reivindicaciones actualmente presentadas están dirigidas a composiciones que comprenden temsirolimus y una herceptina, o rapamicina y un HKI-272, o herceptina y un HKI-272, las cuales no encuentran un soporte adecuado en el capítulo descriptivo. En este sentido, es importante resaltar que los ejemplos ilustrados en la descripción están dirigidos únicamente a métodos de tratamiento que consisten en la administración secuencial de los compuestos activos antes mencionados y en ninguno de los casos se hace referencia a una composición que los comprenda.

Las reivindicaciones 4 a 6 se refieren a un "paquete farmacéutico" que contiene temsirolimus y una herceptina (reivindicación 4), rapamicina y un HKI-272 (reivindicación 5), y herceptina y un HKI-272 (reivindicación 6). Este "paquete farmacéutico" corresponde en realidad únicamente a "uno o más contenedores" tal y como se define en el capítulo descriptivo de la presente solicitud (página 32, líneas 17-22; folio 73), y dichos contenedores no pueden ser caracterizados por la composición que contiene o el uso al cual están destinados, sino que deben ser definidos en función de sus características técnicas esenciales tales como la disposición de los elementos que lo conforman. Es necesario entonces caracterizar el contenedor reclamado en las reivindicaciones 4 - 7 mencionando específicamente

las características técnicas esenciales que lo hacen novedoso e inventivo frente al estado de la técnica y que estén debidamente sustentadas en el capítulo descriptivo, o de lo contrario, se sugiere eliminar dichas reivindicaciones y sus dependientes del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 7 a 9 mencionan composiciones que comprenden temsirolimus y una herceptina (reivindicación 7), rapamicina y un HKI-272 (reivindicación 8), y herceptina y un HKI-272 (reivindicación 9) y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, sin embargo dichas reivindicaciones no mencionan las proporciones en las que se encuentra presente cada uno de los componentes mencionados. Se le recuerda al solicitante que una composición debe ser definida en función de sus características técnicas esenciales las cuales corresponden a sus ingredientes esenciales (en este caso, el nombre específico del fármaco, solventes y excipientes utilizados en la preparación de la composición) y la proporción en la que se encuentra cada uno de ellos. Teniendo en cuenta lo anterior, se requiere que se modifique las reivindicaciones 7 a 9 y sus dependientes de forma tal que la composición reivindicada esté definida en función de sus características técnicas esenciales.

La reivindicación 10 no es clara porque caracteriza la composición reivindicada usando la expresión "uno o más de los componentes activos se provee en cantidades subterapéuticas efectivas" la cual es ambigua y no permite entender el alcance de la invención. Se requiere que dicha expresión sea limitada a un número específico de componentes, y el nombre específico de los componentes activos y la proporción en la que se encuentra en la composición.

La reivindicación 11 no es clara porque caracteriza la composición reivindicada en función del neoplasma que trata. Se requiere modificar esta reivindicación de tal forma que la composición esté caracterizada en función de los componentes que comprende y sus proporciones, o se sugiere eliminar la reivindicación del capítulo reivindicatorio.

La reivindicación 12 no es clara porque la expresión "uno o más" presente en la definición de la composición es ambigua y no permite entender el alcance de la invención. Se requiere limitar dicha expresión a un número específico. Las expresiones "agentes de alquilación antineoplásicos", "agentes antineoplásicos antimetabolito", "inmunomoduladores bioquímicos", "imatinib", "inhibidores de EGFR" y "inhibidores de múltiples cinasas" son muy amplias y abarcan un número indeterminado de compuestos que no tienen sustento en el capítulo descriptivo. - Se requiere limitar las expresiones antes mencionadas al nombre específico de los compuestos utilizados en la preparación de la composición reivindicada.

Las reivindicaciones 12 - 15 no son claras porque mencionan una composición que comprende antineoplásicos, agentes antineoplásicos antimetabolito, y inmunomoduladores bioquímicos, sin hacer referencia a la proporción en la que se encuentran dichos componentes. Es necesario modificar las reivindicaciones 12 a 15 de forma tal que la composición se defina indicando las proporciones en las que se encuentra cada uno de sus componentes.

La reivindicación 16 no es clara porque menciona una composición que comprende "un taxano". Es necesario limitar esta expresión a los compuestos específicos utilizados en la preparación de la composición, así como también es necesario especificar la proporción bien limitada en la que se encuentra dicho componente dentro de la composición. Una observación similar se puede realizar en las

reivindicaciones 17 - 19 que mencionan la presencia de un compuesto de fórmula A, temsirolimus y 42-O-(2-hidroxi)etil rapamicina dentro de la composición sin mencionar la proporción en la que se encuentran dichos compuestos.

Las reivindicaciones 20-25 caracterizan la composición reivindicada en función a su resultado a alcanzar y la forma de cómo se debe administrarse. Se requiere modificar las reivindicaciones antes mencionadas de tal forma que la composición reivindicada esté definida en función de los componentes específicos que comprende y las proporciones en las que se encuentran o de lo contrario se sugiere eliminar dichas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la Solicitud de Prioridad: Noviembre 04 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Item | Documento                                                                                                                                            | Título                                                                                               | Fecha de Publicación |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2004004644A2                                                                                                                                       | Combination of mtor inhibitor and a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of neoplasms         | 15/Enero/2004        |
| D2   | RABINDRAN S K; ET AL. Cancer Research, 2004 - 0101 American Association for Cancer Research, US - ISSN 0008-5472. Vol:64, Nr:11, Page(s):3958 - 3965 | Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase | 2004                 |

D1  
[http://worldwide.espacenet.com/searchResults?DB=EPODOC&locale=en\\_EP&ST=advanced&compact=false&PN=WO2004004644A2](http://worldwide.espacenet.com/searchResults?DB=EPODOC&locale=en_EP&ST=advanced&compact=false&PN=WO2004004644A2) revela una combinación que comprende: Inhibidor mTOR tal como Rapamicina (página 6, línea 5, página 4, líneas 24-26), Inhibidores de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina), Imatinib, SU101, ZD1839, CI-1033, entre otros (página 4, línea 28 a página 5 línea 4), y portadores farmacéuticamente aceptables (página 9, líneas 26-29).

D2 folios (157-164) enseña menciona que el “HKI-272” es un potente inhibidor de HER2 (página 3958, resumen y columna izquierda; página 3965, columna izquierda).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

El análisis de patentabilidad de las reivindicaciones 4-6 y sus dependientes se realiza teniendo en cuenta que el “paquete farmacéutico” reclamado corresponde en realidad únicamente a uno o más contenedores tal y como se define en el capítulo descriptivo de la presente solicitud (página 32, líneas 17-22; folio 73), y dichos contenedores no pueden ser caracterizados por la composición que contienen o el uso al cual están destinados, sino que deben ser definidos en función de sus características técnicas esenciales tales como la disposición de los elementos que lo conforman.

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 7 actualmente presentada consiste en una composición farmacéutica que comprende: (a) por lo menos una unidad de Temsirolimus (inhibidor mTOR, 42-éster de rapamicina ó CCI-779), y (b) Por lo menos una unidad

de Herceptina (trastuzumab), y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                                              | D1                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición farmacéutica que comprende:                                                        | Combinación que comprende (página 31, líneas 9-10):                                                    |
| (a) Por lo menos una unidad de Temsirolimus (inhibidor mTOR, 42-ester de rapamicina ó CCI-779) | Rapamicina CCI-779 (página 4, líneas 24-28), entre otros.                                              |
| (b) Por lo menos una unidad de Herceptina                                                      | Anticuerpos de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina) (página 5, línea 3), entre otros. |
| Por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.                                          | Portador farmacéuticamente aceptable (página 9, líneas 26-29)                                          |

Las características **esenciales** de la composición farmacéutica descrita en la reivindicación 7 actualmente presentada ya habían sido divulgadas previamente por el documento D1, el cual enseña una composición farmacéutica que comprende (página 31, líneas 9-10): Rapamicina CCI-779 (página 4, líneas 24-28), Anticuerpos de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina) (página 5, línea 3) y portadores farmacéuticamente aceptable (página 9, líneas 26-29).

En consecuencia, la reivindicación 7 carece de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 10-24 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 7 y por tal razón tampoco se consideran nuevas.

Las reivindicaciones 4-6 mencionan “un paquete farmacéutico” que contiene composiciones que comprenden inhibidores mTOR y inhibidores tirosina quinasa.

El documento D1 ya había anticipado paquete o contenedor que contiene composiciones que comprenden inhibidores mTOR y inhibidores tirosina quinasa.

En consecuencia, las reivindicaciones 4-6 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas del documento D1.

**Nivel Inventivo (Art18 D486)**

La reivindicación 8 consiste en una composición farmacéutica que comprende: (a) Por lo menos una unidad de un Rapamicina (Inhibidor mTOR), (b) por lo menos una unidad de HKI-272 (inhibidor de tirosina quinasa ), y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                              | D1                                                                              | D2                           |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Composición farmacéutica que comprende:                        | Combinación que comprende:                                                      | Inhibidores tirosina quinasa |
| (a) Por lo menos una unidad de un Rapamicina (Inhibidor mTOR). | Inhibidor mTOR tal como Rapamicina (página 6, línea 5, página 4, líneas 24-26). | No se menciona               |
| (b) Por lo menos una                                           | Inhibidores de tirosina quinasa tales                                           | “HKI-272” es un potente      |

|                                                       |                                                                                                                       |                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| unidad de HKI-272 (inhibidor de tirosina quinasa )    | como: trastuzumab (Herceptina) Imatinib, SU101, ZD1839, CI-1033, entre otros (página 4, línea 28 a página 5 línea 4). | inhibidor de HER2 (página 3958, resumen y columna izquierda; página 3965, columna izquierda). |
| Por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. | Portador farmacéuticamente aceptable (página 9, líneas 26-29)                                                         | No se menciona                                                                                |

Los documentos considerados como pertenecientes al estado de la técnica de la invención descrita en la reivindicación 8 actualmente presentada corresponden a D1 y D2 porque:

El documento D1 revela una combinación que comprende: Inhibidor mTOR tal como Rapamicina (página 6, línea 5, página 4, líneas 24-26), Inhibidores de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina), Imatinib, SU101, ZD1839, CI-1033, entre otros (página 4, línea 28 a página 5 línea 4), y portadores farmacéuticamente aceptables (página 9, líneas 26-29). Además enseña que este tipo de combinaciones tienen un efecto mejorado en comparación del efecto que tienen los compuestos al usarlos por separado (página 4, línea 12 – página 5, línea 20).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 8 y la composición enseñada por D1 consiste en la presencia específica del inhibidor de tirosina quinasa “HKI-272” en la composición de la presente solicitud, mientras que dicho compuesto no está presente en la anterioridad D1. No obstante, dicho documento si sugiere el uso de varios tipos de inhibidores de tirosina quinasa en composiciones que comprenden además inhibidores “mTOR” tal como Rapamicina (página 6, línea 5, página 4, líneas 24-26).

El efecto técnico que logra la diferencia antes mencionada no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que sugiera que incluir el inhibidor de tirosina quinasa “HKI-272” en la composición de la reivindicación 8 otorgue a dicha composición una ventaja técnica frente a la composición ya anticipada por D1, la cual tiene un efecto mejorado en comparación de cuando los compuestos se usan de forma individual y superior al efecto esperado para combinación de los mismo (página 4, línea 12 – página 5, línea 20).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo a resolver en la presente solicitud corresponde a proporcionar composiciones antineoplásicas que comprendan un inhibidor “mTOR” tal como Rapamicina, y un inhibidor de tirosina quinasa, alternativas a las ya conocidas en la anterioridad D1, y que además comprendan “HKI-272”.

Sin embargo, la utilización del inhibidor de tirosina quinasa “HKI-272” en combinación con otro tipo de inhibidores ya era conocida y enseñada por el documento D2 el cual menciona que el “HKI-272” es un potente inhibidor de HER2 (página 3958, resumen y columna izquierda; página 3965, columna izquierda).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia conociendo el problema técnico objetivo y las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, habría llegado de manera obvia y sin mucho esfuerzo de su parte a la composición de la reivindicación 8 mediante la adición del inhibidor tirosina quinasa “HKI-272” enseñado por D2 a la composición revelada por la anterioridad D1, toda vez que dicho documento ya sugería composiciones que comprenden inhibidor tirosina quinasa e inhibidores “mTOR”.

Las reivindicaciones 10 a 25 no mencionan características que hagan inventivo la composición de la reivindicación 8, y por tal razón tampoco pueden considerarse inventivas.

La reivindicación 9 consiste en una composición farmacéutica que comprende: (a) por lo menos una unidad de Herceptina, (b) por lo menos una unidad de HKI-272 (inhibidor de tirosina quinasa) y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

| Características <b>esenciales</b>                                       | D1                                                                                                                                                          | D2                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Composición farmacéutica que comprende:                                 | Combinación que comprende:                                                                                                                                  | Inhibidores tirosina quinasa                                                                                          |
| (a) Por lo menos una unidad de Herceptina                               | Anticuerpos de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina) (página 5, línea 3)                                                                    | trastuzumab (Herceptina) (página 5, línea 3)                                                                          |
| (b) Por lo menos una unidad de HKI-272 (inhibidor de tirosina quinasa ) | Inhibidores de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina) Imatinib, SU101, ZD1839, CI-1033, entre otros (página 4, línea 28 a página 5 línea 4). | "HKI-272" es un potente inhibidor de HER2 (página 3958, resumen y columna izquierda; página 3965, columna izquierda). |
| Por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.                   | Portador farmacéuticamente aceptable (página 9, líneas 26-29)                                                                                               | No se menciona                                                                                                        |

Los documentos considerados como pertenecientes al estado de la técnica de la invención descrita en la reivindicación 9 actualmente presentada corresponden a D1 y D2 porque:

El documemntoD1 revela una combinación que comprende: I Anticuerpos de tirosina quinasa tales como: trastuzumab (Herceptina) (página 5, línea 3), otro tipo de inhibidores de de tirosina quinasa tales como: Imatinib, SU101, ZD1839, CI-1033, entre otros (página 4, línea 28 a página 5 línea 4) y portadores farmacéuticamente aceptables (página 9, líneas 26-29)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 9 y la composición enseñada por D1 consiste en la presencia específica del inhibidor de tirosina quinasa "HKI-272" en la composición de la presente solicitud, mientras que dicho compuesto no está presente en la anterioridad D1. No obstante, dicho documento si sugiere el uso de varios tipos de inhibidores de tirosina quinasa en composiciones página 4, línea 28 a página 5 línea 4).

El efecto técnico que logra la diferencia antes mencionada no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que sugiera que incluir el inhibidor de tirosina quinasa "HKI-272" en la composición de la reivindicación 9 otorgue a dicha composición una ventaja técnica frente a la composición ya anticipada por D1, la cual tiene un efecto mejorado en comparación de cuando los compuestos se usan de forma individual y superior al efecto esperado para combinación de los mismo (página 4, línea 12 – página 5, línea 20).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo a resolver en la presente solicitud corresponde a proporcionar composiciones antineoplásicas que comprendan inhibidores de tirosina quinasa, alternativas a las ya conocidas en la anterioridad D1, y que además comprendan "HKI-272".

Sin embargo, la utilización del inhibidor de tirosina quinasa "HKI-272" en combinación con otro tipo de inhibidores ya era conocida y enseñada por el documento D2 el cual menciona que el "HKI-272" es un potente inhibidor de HER2 (página 3958, resumen y columna izquierda; página 3965, columna izquierda).

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia conociendo el problema técnico objetivo y las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, habría llegado de manera obvia y sin mucho esfuerzo de su parte a la composición de la reivindicación 9 mediante la adición del inhibidor tirosina quinasa "HKI-272" enseñado por D2 a la composición revelada por la anterioridad D1, toda vez que dicho documento ya sugería composiciones que comprenden inhibidores tirosina quinasa y trastuzumab (Herceptina).

Las reivindicaciones 10 a 25 no mencionan características que hagan inventivo la composición de la reivindicación 9, y por tal razón tampoco pueden considerarse inventivas.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

| Item | Documento                                                                                                                                                           | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta       |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| D1   | WO2004004644A2                                                                                                                                                      | 4-7, 10-25<br>8 -25        | Novedad<br>Nivel Inventivo |
| D2   | RABINDRAN S K; ET AL.<br>Cancer Research, 2004 -<br>0101 American Association for<br>Cancer Research, US - ISSN<br>0008-5472. Vol:64, Nr:11,<br>Page(s):3958 - 3965 | 7-25                       | Nivel Inventivo            |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ  
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 10 JUN 2012

Elaborado por: Juan Carlos Cortés García      *JCC*  
Revisado por: Jacqueline Alfonso