

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	13-252726- -5	FECHA:	2014-12-03 09:14:49
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	13
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-252726- -5
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 14974
 Folios: 13

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/034647				
Fecha de Presentación Internacional	23/04/2012				

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:	Radicado No. 13-252726-00000-0000	24/Octubre/2013
Reivindicaciones:	Radicado No. 13-252726-00000-0000	24/Octubre/2013
	Radicado No. 13-252726-00004-0000	03/Julio/2014
Dibujos:	Radicado No. 13-252726-00000-0000	24/Octubre/2013
Oposición:	Radicado No. 13-252726-00001-0000	LafrancoI 27/Febrero/2014
Respuesta del solicitante:	Radicado No. 13-252726-00004-0000	03/Julio/2014
Prioridad:	US 61 478 572	25/Abril/2011

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. Modificaciones no aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio junto con radicado No. 13-252726-00004-0000 del 3 de julio de 2014, no son aceptables porque no se pagó la tasa respectiva.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se tienen en cuenta las reivindicaciones 1 – 10 porque no se recibió el pago por las reivindicaciones adicionales 11 – 15.

Título de la solicitud: “Combinación de un inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol-3 (PI3K) y un inhibidor de mTOR”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una combinación sinérgica de agentes terapéuticos efectiva y segura para el tratamiento de pacientes con enfermedades proliferativas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación farmacéutica la cual comprende un compuesto de la fórmula (A) (inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol-3 (PI3K) y cuando menos un inhibidor de mTOR.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/436, A61K 31/4439, A61P 35/00.

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

El objeto de las reivindicaciones 11 – 15 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

6. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 4 y 6 – 10 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

7. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 3 reclaman la combinación de dos compuestos. Sin embargo, dicha combinación no hace referencia a un producto como tal, por lo cual podría ser interpretada como método de tratamiento y en consecuencia carecer también de aplicación industrial. Se recuerda al solicitante que según el Art 14 de la Decisión 486 del 2000, las patentes serán otorgadas para invenciones de producto o procedimiento, las cuales cumplan con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia, se sugiere al solicitante modificar las reivindicaciones de tal manera que se reclame un producto.

La reivindicación 5 no es concisa, ni se encuentra totalmente soportada en la descripción, porque reclama una composición que comprende compuesto de la fórmula (A), y cuando menos un inhibidor de mTOR, sin identificar claramente los compuestos de la fórmula (A) incluidos, ni tampoco los inhibidores de mTor. Adicionalmente, no se encuentra en la descripción de la solicitud ninguna composición que cumpla con las características mencionadas y que pueda ser tomada como soporte de la materia reclamada. Ya que la solicitud solo presenta la administración secuencial de dos

diferentes composiciones, una que comprende el compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y otra que comprende everolimus. Se sugiere modificar la reivindicación de tal forma que reclame la materia que cuenta con soporte descriptivo. Adicionalmente, se recuerda al solicitante que una composición debe ser caracterizada por sus componentes y las proporciones de éstos.

Las reivindicaciones 3 y 8 no son claras, ni concisas, porque al referirse a los inhibidores de mTOR incluidos señala que pueden ser *derivados/análogos de rapamicina tales como*, lo cual se puede interpretar como que se mencionan tan solo algunos ejemplos pero que se pueden incluir más compuestos en la lista. Ésta forma de redacción de las reivindicaciones no permite determinar el alcance de las reivindicaciones. Se sugiere redactar las reivindicaciones de tal manera que sea posible identificar el alcance de las mismas.

8. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Lafranco

1. Afirma el oponente con respecto a las composiciones farmacéuticas de las cuales se hace referencia, donde se involucran agentes tales como Sirolimus (Rapamicina), Tacrolimus, entre otros, que es imprescindible manifestar que no puede la solicitante pretender acceder a un beneficio patentario sobre composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas que se encuentran descubiertas y plenamente identificadas en el sector químico – farmacéutico. Para lo cual hace referencia a las menciones realizadas sobre sirolimus en "The Merck Index", y señala que puede observarse que el principio activo Sirolimus/Rapamicina se encuentra bajo el conocimiento público desde un tiempo considerable y que puede observarse que el mismo ostentó beneficios patentarios concedidos por Alemania y por Estados Unidos de America, No. DE 2347682 y US 3929992 (Años 1974 y 1975) respectivamente. Por otro lado, señala que la molécula Tacrolimus ostenta beneficio patentario concedido por la Oficina Europea de Patentes, No. EP 184162 (Año 1986).
El oponente señala que es claro que no puede existir un beneficio patentario que reivindique composiciones y combinaciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas, más específicamente de las enfermedades dependientes de la cinasa del objetivo de rapamicina de mamífero (mTOR) y que comprendan moléculas plenamente identificadas y utilizadas.
2. El oponente afirma que la solicitud reclama un método de tratamiento y cita algunas consideraciones realizadas por el Doctor Carlos Correa sobre la patentabilidad de los métodos de tratamiento, señalando que además que están expresamente excluidos del beneficio de patente en la Decisión 486 de la CAN, el mencionado ha señalado: *"En muchos casos, una reivindicación que revela un método de tratamiento puede no reconocerse a primera vista, dado que en ella se puede hacer referencia, por ejemplo, a composiciones farmacéuticas o principios activos conocidos que no se encuentran caracterizados por su formulación o por rasgos intrínsecos, sino por su dosis o forma de administración. Es importante, por lo tanto, examinar las reivindicaciones cuidadosamente para identificar y manejar, adecuadamente, los casos en que, bajo la apariencia de reivindicaciones de productos (principio activo, composiciones, combinaciones), lo que realmente se divulga es un método de tratamiento. (...) El Acuerdo sobre los ADPIC (artículo 27.2) permite*

explícitamente a los miembros excluir de la protección de patentes los métodos de tratamiento médico, diagnóstico y cirugía, y muchos países siguen este lineamiento. Si se ha dispuesto esta exclusión, se deben rechazar las reivindicaciones que describen tales métodos, o las que equivalen a los mismos. (...) "Los métodos de tratamiento, incluso los de prevención, diagnóstico o profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad..."

3. Adicionalmente, el oponente menciona que es imprescindible señalar que un efecto sinérgico nuevo no se considera inventivo como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la materia, cosa que sucede en el presente caso. En palabras del Doctor Carlos Correa, *"El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un "descubrimiento" y no una "invención", dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando solo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio"* (Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE, Pág. 8). El oponente señala que está claro que nos encontramos frente a un tema totalmente sensible que merece toda la evaluación por cuanto las combinaciones deben considerarse excluidas de beneficios de patente.
4. Finalmente, el oponente menciona que la solicitud en curso carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, particularmente en materia de Novedad y/o Nivel Inventivo si se tiene en cuenta la materia revelada entre otros, en documentos como los mencionados en el informe de búsqueda internacional: WO2010029082, WO2010049481, "Dual inhibition of PI3Kalpha and mTOR as an alternative treatment for Kaposi's sarcoma", WO2004096797, y "NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations".

Respuestas del Solicitante

1. El solicitante afirma que el Opositor no brinda argumento o motivación alguna que fundamente o sustente como los documentos citados afectan la patentabilidad de la presente solicitud.
2. El solicitante menciona que presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado, el cual ahora reclama una combinación caracterizada por contener a un compuesto específico (compuesto 1-({4-metil-5-[2(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida) de 2-amida del ácido (S)pirrolidin-1,2-dicarboxílico, junto con otro ingrediente que actúa como agente inmunosupresor, la cual es plenamente susceptible de patentarse debido a que la presente solicitud NO reclama materia que no sea patentable de acuerdo con los lineamientos de la Decisión 486.
3. El solicitante afirma que la presente invención busca reclamar una combinación farmacéutica novedosa e inventiva que comprende un compuesto inhibidor de la

P13K y un inhibidor de mTOR, ante la cual las patentes mencionadas DE2347682, US3929992 y EP184162 no representan una afectación válida, ya que éstas reclaman compuestos individualmente sin sugerir o proponer una combinación de los mismos, con la expectativa de obtener algún resultado terapéutico, como el que se obtiene a través de la combinación de la presente solicitud.

4. El solicitante señala que la combinación farmacéutica, de acuerdo con los lineamientos de la guía para el examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad de la SIC, resulta susceptible de ser patentada, toda vez que el instructivo reconoce como invención a los productos relacionados con combinaciones, ya que establece que las reivindicaciones de producto comprenden composiciones. El solicitante afirma que, la Guía de la SIC también establece que las características técnicas de la combinación deben producir un efecto técnico nuevo (es decir, mayor que la suma de los efectos técnicos de las características individuales) para que el nivel inventivo de dicha combinación sea reconocido, y además considera irrelevante si cada componente individual es total o parcialmente conocido.
5. Frente al argumento del oponente en contra de la novedad, el solicitante señala que el capítulo reivindicatorio modificado presentado, no reclama los agentes inmunosupresores rapamicina y FK-506 dentro de la combinación farmacéutica preferida y que los documentos D1 - D5 no hacen referencia o sugerencia alguna relacionada con el inhibidor de P13K aquí reclamado.
6. Respecto al nivel inventivo, el solicitante establece que D1 enseña un grupo de compuestos de fórmula (I-A), en los cuales R1 es $-C(CH_3)_2CF_3$, $-C(CD_3)_3$, 1-metilciclopropilo, y R3 es metilo (página 16, líneas 1-24), que están estrechamente relacionados con el compuesto de la presente invención. Sin embargo, D1 divulga más de 70 compuestos activos que tienen una mayor afinidad (compuesto 35, pág. 129), depuración metabólica in vitro (compuesto 61, pág. 134), e inhibición de los mutantes alfa de la PI3K (compuesto 61, pág. 136), lo que hace que D1 no sugiera una preferencia particular hacia el compuesto reclamado en la presente solicitud. Adicionalmente, señala que es un hecho relevante que D1 no enseñe alguna característica anticancerígena de los inhibidores de la PI3K cuando se combinan con un inhibidor de mTOR, tal y como sucede con la invención aquí reclamada, debido a que este hecho no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a esperar que, mediante la combinación de los agentes mencionados anteriormente, se pueda lograr un efecto terapéutico como el que aquí se reclama.
7. Frente al documento D2 el solicitante afirma que D2 sugiere que una combinación de un inhibidor de PI3K con un inhibidor de mTOR resulta atractiva para el tratamiento de desórdenes proliferativos, en donde el inhibidor de mTOR, se selecciona entre CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina, AP23573, AP23841, KU0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD8055, y OSI027, (pág. 2, párrafo 7), los cuales están comprendidos en la presente solicitud, y que D2 además enseña que sirolimus y/o everolimus son los inhibidores preferidos de mTOR (pág. 10, párrafo 3) y muestra un estudio llevado a cabo en células BT-747 de cáncer de mama tal y como se presente en la invención aquí reclamada (Ejemplo 1). Pero que no obstante, D2 no enseña

ningún resultado asociado con dicho estudio, y los inhibidores de PI3K comprendidos en dicho documento no están relacionados estructuralmente con el inhibidor de PI3K de la presente solicitud y que ante esto, una persona medianamente versada en la materia no vería algún indicio que le permitiese predecir la actividad inherente a la combinación reclamada en esta invención y se vería obligada a desarrollar experimentación adicional.

8. Frente a los documentos D3 a D5 el solicitante señala que hacen divulgaciones generales y ninguno sugiere o se refiere a la combinación reclamada en la presente solicitud. Señala que el documento D3 revela un estudio de la combinación de PI-103 con rapamicina; que el documento D4 enseña inhibidores de PI3K que no están relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente solicitud y no sugiere su combinación con un inhibidor de mTOR y D5 se refiere a NVP-BEZ235 un inhibidor dual de PI3K/mTOR que no se asemeja estructuralmente al inhibidor de PI3K de la solicitud y que dicho documento no sugiere la combinación de dicha molécula con otro principio activo.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a las afirmaciones del oponente respecto a que los documentos DE2347682, US3929992 y EP184162, divulgaban previamente las moléculas sirolimus y tacrolimus, y que en consecuencia no se puede obtener un beneficio patentario para composiciones que comprenden dichas moléculas, vale la pena señalar que la presente solicitud no reclama una composición que comprenda sirolimus o tacrolimus como únicos principios activos, sino una combinación que puede comprender dichos principios activos en combinación con un compuesto inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol (PI3K), información que no es divulgada, ni sugerida por los citados documentos. En consecuencia las solicitudes de patente DE2347682, US3929992 y EP184162 citadas por el solicitante no anulan los requisitos de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud.

En cuanto a las afirmaciones referidas al método de tratamiento reclamado, se indica al oponente que las observaciones relacionadas con éste tema serán trasladadas al solicitante en el presente requerimiento.

En cuanto al efecto sinérgico y las afirmaciones del Doctor Carlos Correa citadas por el oponente, cabe señalar que cuando una solicitud reclama una nueva composición que comprende la combinación de dos o más moléculas previamente conocidas en el estado de la técnica, una forma de determinar si ésta presenta nivel inventivo es precisamente verificando el efecto técnico superior o ventaja de la composición reclamada frente a la información divulgada en el estado de la técnica, por lo tanto, si dicha composición presenta un efecto sinérgico que no había sido sugerido antes, éste sería un indicio de nivel inventivo. En el presente caso se encuentra que el efecto de la combinación de un inhibidor de cinasa de fosfatidil-inositol (PI3K) y un inhibidor del objetivo de rapamicina de mamífero mTOR había sido divulgado en los documentos WO2010029082, WO2010049481.

El solicitante señala que el documento D1 divulga una gran cantidad de compuestos y que no hay sugerencia para seleccionar específicamente el compuesto inhibidor de PI3K. Sin embargo, es importante aclarar al solicitante, que no se encuentra en los ensayos presentados alguna ventaja o efecto superior derivado de la selección específica del compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico divulgado en la anterioridad, puesto que no se observa un efecto sinérgico logrado tras su combinación con everolimus. Adicionalmente, el documento D1 sugiere la combinación de los

compuestos allí divulgados con inhibidores de mTOR, y las ventajas de la combinación de los inhibidores de PI3K con inhibidores de mTOR se divulgan en el documento WO2010049481, por lo tanto no se encuentra algún efecto técnico sorprendente en la combinación reclamada.

En relación al documento “Dual inhibition of PI3Kalpha and mTOR as an alternative treatment for Kaposi’s sarcoma”, éste se refiere específicamente a la combinación de rapamicina con el compuesto PI-103, el cual presenta una estructura diferente a la de los compuestos de la fórmula (A) de la presente solicitud.

En cuanto al documento WO2004096797, éste divulga compuestos de estructura muy similar a la de los compuestos de fórmula (A) de la presente solicitud, pero no sugiere su combinación con otros principios activos.

Finalmente, el documento “NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations” se refiere a NVP-BEZ235 un inhibidor dual de PI3K/mTOR estructuralmente diferente al inhibidor de PI3K de la presente solicitud. El documento enseña las ventajas de la inhibición conjunta de PI3K y mTOR. Sin embargo, no será tenido en el examen de patentabilidad del presente requerimiento por encontrarse dentro del estado de la técnica documentos más cercanos a la materia reclamada.

Los documentos WO2010029082 y WO2010049481 presentados en la oposición desvirtúan la novedad y el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

9. 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: Abril 25 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2010029082	ORGANIC COMPOUNDS	18/Marzo/2010
D2	WO2010049481	Combination of a phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor and a mtor inhibitor	06/Mayo/2010

D1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100318&CC=WO&NR=2010029082A1&KC=A1

Divulga compuestos inhibidores de PI3K, tal como el compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 15, Pág. 55). El documento D1 señala que la invención allí divulgada adicionalmente comprende la combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente inmunosupresor, donde dicho inmunosupresor puede ser seleccionado del grupo consistente de FK-506 y rapamicina (Pág. 38, líns. 28 – 32).

D2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20100506&CC=WO&NR=2010049481A1&KC=A1

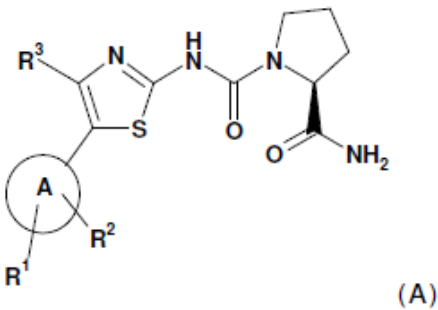
Divulga una combinación de un compuesto inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste de RAD rapamicina (Sirolimus) y derivados/análogos del mismo tal como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo etilo de FK506), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, y

al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. 7). La anterioridad establece que se ha encontrado que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR y que por ende dicho documento proporciona un método para reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR comprendiendo la administración de un inhibidor de PI3K a un animal de sangre caliente que lo necesite (Pág. 1, Párr. 3).

10.Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

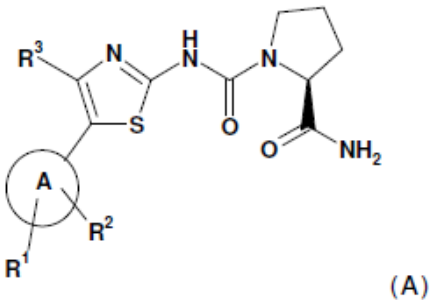
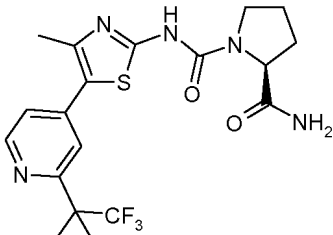
Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una combinación farmacéutica, la cual comprende:
a) un compuesto de la fórmula (A):



o una sal del mismo (...), y b) cuando menos un inhibidor de mTOR.

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

Características esenciales	D1
Una combinación farmacéutica, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica, la cual comprende:
a) un compuesto de la fórmula (A):  (A)	Un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo:  (Ej. 15, Pág. (55), y
o una sal del mismo, y	
b) cuando menos un inhibidor de mTOR.	Un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina (Pág. 37, líns. 28 – 32).

Las características **esenciales** de la combinación de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual señala que la invención allí divulgada adicionalmente comprende la combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente inmunosupresor, donde dicho inmunosupresor puede ser seleccionado del grupo consistente de FK-506 y rapamicina (Pág. 38, líns. 28 – 32).

En consecuencia, la reivindicación 1 no carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

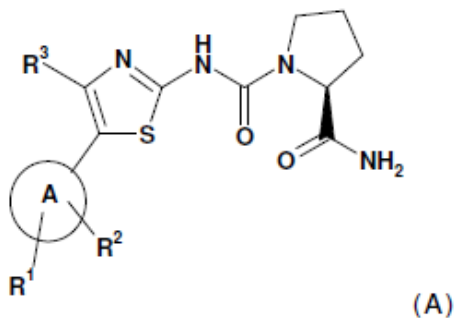
Las reivindicaciones dependientes 1 – 3 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son

nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

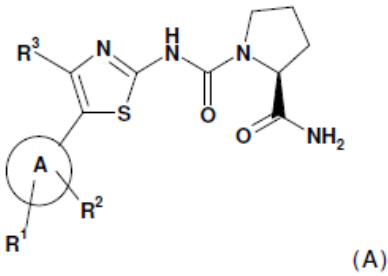
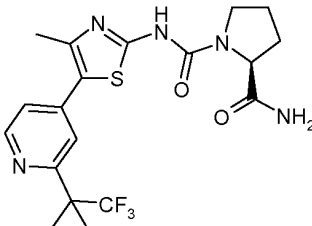
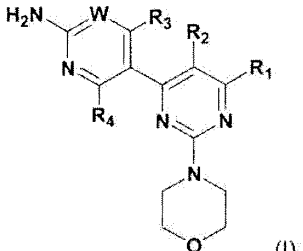
La reivindicación 1 consiste en una combinación farmacéutica, la cual comprende:

a) un compuesto de la fórmula (A):



o una sal del mismo (...), y b) cuando menos un inhibidor de mTOR.

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

Características esenciales	D1	D2
Una combinación farmacéutica, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica que comprende:
b) un compuesto de la fórmula (A):  (A) o una sal del mismo, y	Un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo:  (Ej. 15, Pág. 55), y	Un inhibidor de fosfatidilinositol-3-quinasa derivado de pirimidina de la fórmula (I)  (I) y (Reiv. 1; Pág. 1, Párr. 3; Pág. 2, Párr. 7)
b) cuando menos un inhibidor de mTOR.	Un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina (Pág. 37, líns. 28 – 32).	Un inhibidor de mTor (Reiv. 1; Pág. 1, Párr. 3; Pág. 2, Párr. 7)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

El documento D2 divulga una combinación de un compuesto inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste de RAD rapamicina (Sirolimus) y derivados/análogos del mismo tal como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo etilo de FK506), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. 7). La anterioridad establece que se ha encontrado que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR y que por ende dicho documento proporciona un método para reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR comprendiendo la administración de un inhibidor de PI3K a un animal de sangre caliente que lo necesite (Pág. 1, Párr. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la combinación del documento D2 consiste en que el documento D2 no menciona que el inhibidor de PI3K sea específicamente un compuesto de la fórmula (A) de la presente solicitud.

No se encuentra algún efecto superior o ventaja de la combinación de la presente solicitud frente a la combinación divulgada previamente en el estado de la técnica, ya que el efecto de reducción o bloqueo de la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR por parte de los inhibidores de PI3K había sido divulgado con anterioridad en el documento D2. Adicionalmente, no se encuentra un efecto sinérgico en la combinación de la presente solicitud, ya que no se evidencia en los ensayos presentados un efecto superior a la suma de las actividades individuales de los compuestos combinados, por lo cual se considera que el efecto de la combinación de los compuestos 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y everolimus es un efecto aditivo y no un efecto sinérgico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la combinación de un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR conocida en el documento D2 para obtener una combinación alternativa”.

Sin embargo, el documento D1 divulga compuestos inhibidores de PI3K, tal como el compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 15, Pág. 55). El documento D1 señala que la invención allí divulgada adicionalmente comprende la combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente inmunosupresor, donde dicho inmunosupresor puede ser seleccionado del grupo consistente de FK-506 y rapamicina (Pág. 38, líns. 28 – 32).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en el documento D1 en una combinación con un inhibidor de mTOR tal y como es sugerido por el documento D2, con la expectativa razonable de encontrar una combinación útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, porque el documento D2 divulga que los inhibidores de PI3K reducen o bloquean la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR, y porque el documento D1 también sugería la combinación de los compuestos divulgados allí con compuestos inhibidores de mTOR como rapamicina y FK-506. Por lo cual el objeto de la reivindicación 1 se considera obvio.

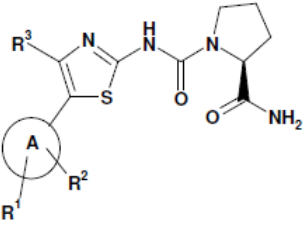
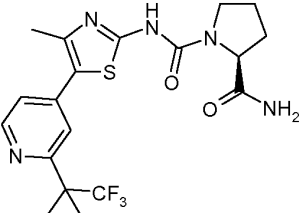
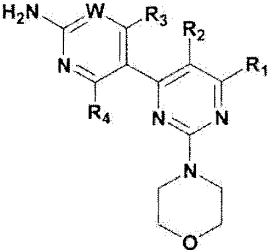
Conclusión:

La reivindicación 1 no cumple el requisito de novedad (Art. 16), y tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), de la misma forma que sus reivindicaciones dependientes 2 – 3.

La reivindicación 5 consiste en una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la fórmula (A) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y cuando menos un inhibidor de mTOR, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica, la cual comprende:	Una combinación farmacéutica que comprende:
a) un compuesto de la fórmula (A):	Un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo:	Un inhibidor de fosfatidil-inositol-3-quinasa derivado de pirimidina de la fórmula (I)

Características esenciales	D1	D2
 (A) o una sal del mismo, y	 (Ej. 15, Pág. 55), y	 (I) , y (Reiv. 1; Pág. 1, Párr. 3; Pág. 2, Párr. 7)
b) cuando menos un inhibidor de mTOR.	Un agente inmunosupresor seleccionado del grupo que consiste de FK-506 y rapamicina (Pág. 37, líns. 28 – 32).	Un inhibidor de mTor (Reiv. 1; Pág. 1, Párr. 3; Pág. 2, Párr. 7), donde dicha combinación es incluida en una composición farmacéutica apropiada (Pág. 13, primer Párr.)

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque:

El documento D2 divulga una combinación de un compuesto inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR seleccionado del grupo que consiste de RAD rapamicina (Sirolimus) y derivados/análogos del mismo tal como everolimus o RAD001; CCI-779, ABT578, SAR543, ascomicina (un análogo etilo de FK506), AP23841, KU-0063794, INK-128, EX2044, EX3855, EX7518, AZD08055 y OSI027, donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o como una sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. 7). La anterioridad establece que se ha encontrado que un inhibidor de PI3K reduce o bloquea la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR y que por ende dicho documento proporciona un método para reducir o bloquear la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR comprendiendo la administración de un inhibidor de PI3K a un animal de sangre caliente que lo necesite (Pág. 1, Párr. 3). El documento D2 enseña que las composiciones farmacéuticas apropiadas para la combinación pueden contener, por ejemplo, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 99.9%, preferiblemente 1% a aproximadamente 60% de los ingredientes activos y que las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquellas formas de dosificación unitaria, tales como tabletas con recubrimiento de azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, o ampollas. La anterioridad señala que si no se indica lo contrario, las composiciones son preparadas en la forma conocida, por ejemplo mediante procesos de mezcla convencionales, granulación, recubrimiento de azúcar, disolución o liofilización (Pág. 13, primer Párr.).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 5 y la composición del documento D2 consiste en que el documento D2 no menciona que el inhibidor de PI3K sea específicamente un compuesto de la fórmula (A) de la presente solicitud.

No se encuentra algún efecto superior o ventaja de la composición de la presente solicitud frente a la divulgada previamente en el estado de la técnica, ya que el efecto de reducción o bloqueo de la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR por parte de los inhibidores de PI3K había sido divulgado con anterioridad en el documento D2. Adicionalmente, no se encuentra un efecto sinérgico en la combinación de la presente solicitud, ya que no se evidencia en los ensayos presentados un efecto superior a la suma de las actividades individuales de los compuestos combinados, por lo cual se considera que el efecto de la combinación de los compuestos 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il}-tiazol-2-il)-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y everolimus es un efecto aditivo y no un efecto sinérgico.

Finalmente, cabe agregar que no se encuentra ningún ensayo en la presente solicitud en el cual se pruebe una composición que comprenda un inhibidor de PI3K de la fórmula (A) y un inhibidor de mTOR, ya que estos se probaron en composiciones separadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la composición que comprende un inhibidor de PI3K y un inhibidor de mTOR conocida en el documento D2 para obtener una composición alternativa”.

Sin embargo, el documento D1 divulga compuestos inhibidores de PI3K, tal como el compuesto 1-({4-metil-5-[2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil]-piridin-4-il]-tiazol-2-il}-amida de 2-amida del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 15, Pág. 55). El documento D1 señala que la invención allí divulgada adicionalmente comprende la combinación de un compuesto de la fórmula (I) y un agente inmunosupresor, donde dicho inmunosupresor puede ser seleccionado del grupo consistente de FK-506 y rapamicina (Pág. 38, líns. 28 – 32). La anterioridad señala que los compuestos de la fórmula (I) pueden ser administrados como composiciones farmacéuticas mediante cualquiera de las siguientes rutas: administración oral, sistémica (Ej. Transdermal, intranasal o mediante supositorio), o parenteral (Ej. Intramuscular, intravenosa o subcutánea) y que las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elíxires, aerosoles, o cualquier otra composición apropiada (Pág. 38, líns. 20 – 30).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría los compuestos inhibidores de PI3K divulgados en el documento D1 en la composición divulgada en el documento D2 en combinación con un inhibidor de mTOR tal y como es sugerido por el documento D2, con la expectativa razonable de encontrar una composición útil en el tratamiento de enfermedades proliferativas, porque el documento D2 divulga que los inhibidores de PI3K reducen o bloquean la fosforilación y activación de AKT de los inhibidores de mTOR, y porque el documento D1 también sugería la combinación de los compuestos divulgados allí con compuestos inhibidores de mTOR como rapamicina y FK-506. Por lo cual el objeto de la reivindicación 5 se considera obvio.

Conclusión:

La reivindicación 5 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

11. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2010029082	1 – 15	Novedad
D1	WO2010029082	1 – 15	Nivel Inventivo
D2	WO2010049481	1 – 15	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 del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.



JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-12-09

Elaboró: Juanita Catalina Rico Valbuena
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza