



No. 08-133771- -00002-0000

Fecha: 2009-11-26 15:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

Número del expediente: 08-133771

Solicitante: IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Apoderado: LUZ HELENA VILLAMIL JIMENEZ

Título de la nueva creación o denominación del signo: TRATAMIENTO DE
TUMORES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR
DE CRECIMIENTO EPIDERMICO

Gaceta: 607

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: PROCAPS S.A.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>890.106.527-5</u>
	Dirección: CALLE 80 No. 78b-201 Nacionalidad o Domicilio: COLOMBIA Lugar de Constitución: BARRANQUILLA Teléfono: 371 99 00 Fax: 373 08 18 E-mail: _____	
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>
	Dirección: CARRERA 13 No. 119-95 Teléfono: (571)213 12 13 Fax: (571)612 19 79 E-mail: negocios@optimum-co.com	

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor: _____

Justificación: _____

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA:



C.C. 51.940.252

TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 08 133771

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO"

Solicitante : IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 607 del 31 de agosto de 2009

Yo, **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. **82701** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **PROCAPS S.A.** conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO", cuyo titular es **IMCLONE**

SYSTEMS INCORPORATED, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular cetuximab. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 17 de diciembre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20060833487P del 2006-07-27; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 607 del 31 de agosto de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008014386 del 2008-01-31.

2.2. La solicitud colombiana 08 133771 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para inhibir el crecimiento de un tumor en un paciente pediátrico que comprende tratar al paciente pediátrico con una cantidad efectiva de un

antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y un agente quimioterapéutico, en donde el tumor es un tumor refractario, en donde el tumor es un glioma, en donde el tumor es un neuroblastoma, en donde el antagonista es un anticuerpo o fragmento del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo enlaza al dominio extracelular del EGFR, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo inhibe el enlace de un ligando EGFR y un EGFR y neutraliza la activación del mismo, en donde el anticuerpo es cetuximab, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es monoclonal, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es quimérico, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es humanizado, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es humano, en donde el agente quimioterapéutico es irinotecan, que comprende además administrar radiación al paciente pediátrico.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren a un uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones

objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO/2005/113018 publicada el 12 de enero de 2005.

2.5. Adicionalmente que la presente no cumple con el requisito de Aplicación Industrial, tampoco cumple con el requisito de novedad, dado que tal combinación de activos para tratar cáncer es conocido en la materia, tal y como lo dicta el documento D1, particularmente en el resumen y en la reivindicación 14 y la 20, que define combinaciones para el tratamiento del cáncer (resumen) que comprende mezclas de irinotecan (reivindicación 14) y cetuximab (reivindicación 20). Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, con fecha anterior ya se evidenciaba combinaciones de este tipo, de manera que para cualquier persona versada en la materia es posible derivar de manera evidente el uso de dicha combinación utilizando irinotecan en combinación con cetuximab para tratar el cáncer.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 133771 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia*

técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.” A la fecha de prioridad, 17 de octubre de 2006, a partir del documento D1 en combinación con su conocimiento medio, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera evidente al método de tratamiento que comprende una combinación utilizando irinotecan en combinación con cetuximab para tratar el cáncer, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: “Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- “Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada "TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO", cuyo titular es IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 607 del 31 de agosto de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- D1: WO/2005/113018 publicada el 12 de enero de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

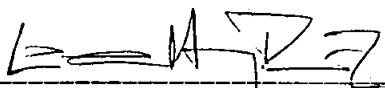
1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO/2005/113018 publicada el 12 de enero de 2005.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,



CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 08 133.771, titulada **"TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO"**, cuyo titular es **IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED**, publicada en la gaceta No. 607 del 31 de agosto de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 18 días del mes de Noviembre de 2009.

PROCAPS S.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI MITADA".-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

C E R T I F I C A

Direccion para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201.

De la ciudad de Barranquilla.

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073.

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricacion, importacion y comercializacion de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricacion de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigacion, desarrollo y fabricacion de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricacion de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercializacion interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importacion, exportacion y distribucion de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportacion, fabricacion, importacion, distribucion de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realizacion de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a) b), c) d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigacion, costos y produccion, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promocion de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, disistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demas funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras. Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de (naturaleza) muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demas funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para

***** C O N T I N U A *****



***** Pag. 4
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

CERTIFICA

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

CERTIFICA

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

CERTIFICA

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------



***** Pag. 5
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
07*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), ----- liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO ----- CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN ----- VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA ----- DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO ----- CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial ----- amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA ----- CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS ----- S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como tambien los demás documentos relacionados con ellas, ----- notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON ----- TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de ----- PROCAPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los tramites o registros de Comercio ----- Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ----- ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, para que en nombre y ----- representación de PROCAPS S.A., endosen los títulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS ----- (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la ----- sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General ----- Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo ----- Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento ----- publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA -----

***** C O N T I N U A *****

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133771- -00002-0000

Fecha: 2009-11-26 15:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 89,152
FECHA : NOVIEMBRE 26 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	310711354	09/11/2009	861,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 December 2005 (01.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/113018 A2

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 48/00**, 31/4745
- (21) International Application Number: PCT/US2005/014144
- (22) International Filing Date: 26 April 2005 (26.04.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/565,631 27 April 2004 (27.04.2004) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **WELL-STAT BIOLOGICS CORPORATION** [US/US]; 930 Clopper Road, Gaithersburg, MD 20878 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **LORENCE, Robert, M.** [US/US]; 6308 Maiden Lane, Bethesda, MD 20817 (US). **ROBERTS, Michael, S.** [US/US]; 10109 Saddleridge Drive, Myersville, MD 21773 (US).
- (74) Agent: **KREISLER, Lewis, J.**; Legal Department, 930 Clopper Road, Gaithersburg, MD 20878 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CANCER TREATMENT USING VIRUSES AND CAMPTOTHECINS

(57) Abstract: Mammalian subjects having a neoplasm are treated with a virus and a camptothecin compound, for example irinotecan or topotecan. The virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus. The treatment can also include administration of a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor, for example cetuximab.

WO 2005/113018 A2

CANCER TREATMENT USING VIRUSES AND CAMPTOTHECINS

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

Coadministration of oncolytic viruses with other chemotherapeutic agents is disclosed in WO 00/62735 (pages 35-36). See Kim D (Cancer Gene Ther 2002; 9:959-960; Virotherapy for cancer: current status, hurdles and future directions) and Bell JC et al. (Cur Gene Ther 2002, 2:243-254; Oncolytic viruses: programmable tumour hunters) for recent reviews on anti-cancer virus therapy. Improvements in efficacy using such virus therapies are important to the field and getting approval and widespread use of the approach. Specifically, a drug which shows supra-additive efficacy with a virus would be most advantageous.

15 The use of camptothecins as anticancer agents is reviewed in Garcia-Carbonero, et al., Clin. Cancer Res. (March 2002) 8: 641-661; and in Pizzolato JF and Saltz LB, The camptothecins. Lancet 2003 361:2235-42. Camptothecins have antitumor activity based on their binding to and inhibition of topoisomerase I, a nuclear enzyme which reduces torsional stress during DNA replication and which has an important role in DNA replication. Topotecan and irinotecan are the two camptothecins have been approved for clinical use by the US Food and Drug Administration (FDA). Other camptothecins are in development as cancer therapeutics (Ulukan and Swaan, (Camptothecins: a review of their chemotherapeutic potential. Drugs, 2002, 62:2039-25 57); and Garcia-Carbonero and Supko, 2002).

The treatment of cancers using certain mutant herpes viruses in combination with any of numerous anticancer agents, including irinotecan and topotecan, is disclosed in U.S. Patent Publication No. 2002/0071832 (Fong, et al.), paragraphs 7 and 40. Methods of treating neoplasias using target cell-specific adenoviral vectors in combination with antineoplastic agents, including irinotecan or topotecan, are disclosed in U.S. Patent Publication No. 2003/0068307 (Yu, et al.) page 13. See also Nemunaitis, et al., Cancer Gene Ther. (2003) 10(5): 341-352; and Meck, et al., Cancer

Res. (2001) 61(13): 5083-5089. Combined use of irinotecan and cetuximab was approved in February 2004 by the U.S. FDA to treat colorectal cancer.

SUMMARY OF THE INVENTION

5

This invention provides a method for treating a mammalian subject having a neoplasm, comprising administering to the subject a virus and a camptothecin compound in a combined amount effective to treat the subject; wherein the virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus. In an embodiment of this invention the treatment further comprises administering to the subject a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in an amount effective, in combination with the virus and the camptothecin compound, to treat the subject.

15

This invention provides for the use of a virus and/or a camptothecin compound in the manufacture of a medicament for treating, in combination with the other ingredient mentioned, a subject having a neoplasm; wherein the virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus. This invention also provides the use of a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in the manufacture of a medicament for treating, in combination with a virus as mentioned above and a camptothecin compound, a subject having a neoplasm.

25

This invention is based on the finding that anti-cancer viruses and camptothecins in combination are effective against neoplastic cells. To illustrate, a mesogenic strain of Newcastle disease virus and irinotecan, a camptothecin compound, have demonstrated a greater than additive level of *in vivo* antitumor activity, as shown in the examples.

30

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As used herein the transitional term "comprising" is open-ended. A claim utilizing this term can contain elements in addition to those recited in such claim. Thus, for

example, the claims can read on treatment regimens that also include other therapeutic agents or therapeutic virus doses not specifically recited therein, as long as the recited elements or their equivalent are present.

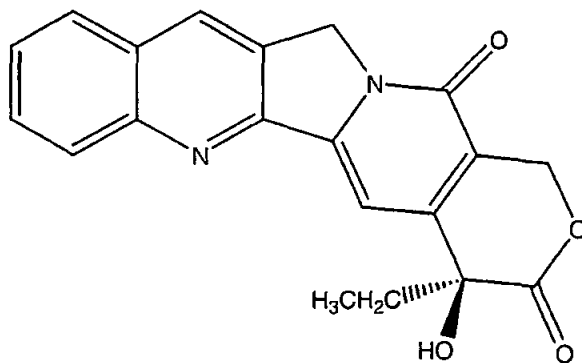
- 5 As used herein "NDV" is an abbreviation for Newcastle Disease Virus. As used herein "DLT" is an abbreviation for dose limiting toxicity. As used herein the term "plaque-forming unit" (PFU) means one infectious virus particle. As used herein "BPFU" means billion PFUs. As used herein "PP" means plaque-purified. Thus, for example PPMK107 means plaque-purified Newcastle Disease virus strain MK107.
- 10 As used herein "PFU/m²", which is a standard unit for expressing dosages, means PFUs per square meter of patient surface area. As used herein the term "replication-competent" virus refers to a virus that produces infectious progeny in cancer cells.

In an embodiment of this invention the virus is replication-competent.

- 15 In accordance with this invention, when the virus is a Newcastle Disease Virus it can be of low (lentogenic), moderate (mesogenic) or high (velogenic) virulence. The level of virulence is determined in accordance with the Mean Death Time in Eggs (MDT) test. (Alexander, "Chapter 27: Newcastle Disease" in Laboratory Manual for the
- 20 Isolation and Identification of Avian Pathogens, 3rd ed., Purchase, et al. eds. (Kendall/Hunt, Iowa), page 117.) Viruses are classified by the MDT test as lentogenic (MDT>90 hours); mesogenic (MDT from 60-90 hours); and velogenic (MDT<60 hours). Mesogenic NDV is currently preferred.
- 25 In accordance with this invention, any conventional route or technique for administering viruses to a subject can be utilized. For examples of routes of administration refer to WO 00/62735. In one embodiment of this invention, the virus is administered systemically, for example intravenously. For intravenous
- 30 administration of a therapeutic virus in accordance with this invention, preferably the virus is a mesogenic strain of Newcastle Disease Virus. In a preferred embodiment of this invention, from 12×10^9 to 120×10^9 PFU/m² per dose of a mesogenic strain of Newcastle Disease virus is administered intravenously to a human subject, more preferably from 12×10^9 to 48×10^9 PFU/m² per dose. As used herein "mg/m²" means milligrams per square meter of patient surface area.

In embodiments of this invention the picornavirus is a poliovirus, an echovirus, or a coxsackievirus. Examples of coxsackieviruses that are suitable in accordance with this invention include the following types: A21, A13, A15 and A18. Examples of
5 suitable echoviruses include echovirus type 1.

As used herein the term "camptothecin compound" means that class of compounds considered to be camptothecins, camptothecin analogs, camptothecin derivatives or camptothecin conjugates. These compounds are based on the characteristic five-ring
10 backbone of camptothecin:



In accordance with this invention any camptothecin compound can be utilized. Examples of camptothecin compounds include irinotecan (CAMPTOSAR; 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin), topotecan
5 (HYCAMPTIN; (S)-9-*N,N*-dimethylaminoethyl-10-hydroxycamptothecin), 9-aminocamptothecin (9-amino-20(S)-camptothecin), 9-nitrocamptothecin (also called rubitecan), lurtotecan (7-(4-methylpiperazinomethylene)-10,11-ethylenedioxy-20(S)-camptothecin), exatecan, karenitecin, and a homocamptothecin. The structures and clinical information for some camptothecin compounds can be found in Garcia-
10 Carbonero, et al., Clin. Cancer Res. (March 2002) 8: 641-661. Examples of camptothecin compounds can also be found in U.S. Patent No. 4,604,463, No. 6,403,569, and No. 5,004,758, and in WO 2004/012661, WO 2003/101998, WO 2003/101996, WO 2003/101406, WO 2003/093274, WO 2003/086471, WO 01/76597, WO 01/64194, WO 00/70275, WO 00/53607, WO 99/17805, WO
15 99/17804, WO 99/05103, WO 98/35969, WO 97/28164, WO 97/25332, WO 97/16454, the contents of all of which are incorporated herein by reference.

In accordance with the combination therapy of this invention the camptothecin compound can be administered from one month before administration of the virus
20 until one month after administration of the virus. In more specific embodiments the camptothecin compound and the virus are administered to the subject within a single twenty-four hour period; or the camptothecin compound is administered from twenty-four hours to one month, preferably from twenty-four hours to one week, before administration of the virus; or the camptothecin compound is administered to the
25 subject from twenty-four hours to one month, preferably from twenty-four hours to one week, after administration of the virus. The dosing and administration techniques and schedules for camptothecins and anti-cancer viruses are known in the art (See, e.g. Garcia-Carbonero, et al.; WO 00/62735; WO 2004/000209; and Pecora, et al., J. Clin. Oncol. (2002) 20(9): 2251-2266), and their optimization for a specific patient is
30 within the ability of the skilled clinician. Irinotecan is usually administered to human patients in a dosage amount of from 62.5 to 125 mg/m² four times per week, or more preferably 80 to 125 mg/m² four times per week; or from 300 to 350 mg/m² once every three weeks, or more preferably 300 to 350 mg/m² once every three weeks.

In accordance with this invention any antibody against epidermal growth factor receptor can be utilized. Chimeric and humanized monoclonal antibodies are preferred. Examples of suitable anti-EGF antibodies include cetuximab (tradename: ERBITUX), ABX-EGF, MDX-447, h-R3, and EMD-7200 (see Mendelsohn J and
5 Baselga J, "Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer", 2004 J Clin Oncol 21:2787-2799). Cetuximab is preferably administered to human patients intravenously, and is usually administered in an initial intravenous infusion of from 200 to 400 mg/m², followed approximately weekly thereafter by subsequent infusions of from 125 to 250 mg/m².

10

The subject that is treated in accordance with this invention can be either a human subject or a non-human mammalian subject. In accordance with this invention, any neoplasm can be treated, including but not limited to the following: rectal cancer, pelvic cancer, colon cancer, lung cancer, breast cancer, prostate cancer, glioblastoma,
15 renal cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, endometrial cancer, neuroblastoma, carcinoid, melanoma, ovarian cancer, sarcoma, cancer of the gastro-esophageal junction, gastric cancer, esophageal cancer, liver cancer, and cervical cancer.

20

Although monitoring the treatment is not an essential aspect of the invention, there are techniques for measuring the therapeutic effects of the treatment. These include, measuring the size of the tumor after administration of the virus, and a decrease in tumor size is a positive result.

25

The invention will be better understood by reference to the following examples, which illustrate but do not limit the invention described herein. In the following examples 1 to 6, the NDV is a triple-plaque purified MK107, which is an attenuated (mesogenic) version of Newcastle Disease Virus, described more fully in International Patent Publication WO 00/62735, published October 26, 2000 (Pro-
30 Virus, Inc.). The entire content of WO 00/62735 is hereby incorporated herein by reference.

EXAMPLES

Example 1. NDV in combination with irinotecan

Athymic mice were injected subcutaneously with 10 million human HT1080
5 fibrosarcoma cells. Five days later when the subcutaneous tumors were
approximately 100 mm³ in size, groups of animals were treated intraperitoneally with
irinotecan (25 mg/kg) or vehicle. Two days later animals were treated intravenously
with either NDV (6 x 10⁶ plaque forming units, PFU) or vehicle. The incidence of
complete tumor regression (CR, 100% tumor reduction) was much higher in the group
10 receiving both irinotecan and NDV (60%) than either irinotecan alone (30%) or NDV
alone (0%); see Table 1.

Table 1. Treatment of tumor-bearing mice with irinotecan 2 days before treatment
with NDV yields greater complete tumor responses than either agent alone.

<i>Treatment</i>	Number of Mice	CR, %
Irinotecan	10	30%
NDV	10	0%
Both Irinotecan and NDV	10	60%
Vehicle Control	10	0%

15

Example 2. NDV in combination with irinotecan

Athymic mice were injected subcutaneously with 10 million human HT1080
fibrosarcoma cells. Seven days later when the subcutaneous tumors were
20 approximately 125 mm³ in size, groups of animals were treated intraperitoneally with
irinotecan (25 mg/kg) or vehicle and then approximately one hour later they were
treated intravenously with either NDV (6 x 10⁶ plaque forming units, PFU) or vehicle.
The incidence of complete tumor regression (CR, 100% tumor reduction) was much
higher in the group receiving both irinotecan and NDV (90%) than either irinotecan
25 alone (50%) or NDV alone (0%), see Table 2.

Table 2. Treatment of tumor bearing mice with irinotecan the same day as treatment with NDV yields greater complete tumor responses than either agent alone.

<i>Treatment</i>	Number of Mice	CR, %
Irinotecan	10	50%
NDV	10	0%
Both Irinotecan and NDV	10	90%
Vehicle Control	10	0%

5 Example 3. NDV in combination with irinotecan

Athymic mice were injected subcutaneously with 10 million human HT1080 fibrosarcoma cells. Seven days later when the subcutaneous tumors were approximately 387 mm³ in size, groups of animals were intravenously with either NDV (6 x 10⁶ plaque forming units, PFU) or vehicle. Two days later, the mice were
 10 then treated with treated intraperitoneally with irinotecan (25 mg/kg) or vehicle. The incidence of complete tumor regression (CR, 100% tumor reduction) was much higher in the group receiving both irinotecan and NDV (70%) than either irinotecan alone (10%) or NDV alone (0%), see Table 3.

15 Table 3. Treatment of tumor bearing mice with irinotecan two days after treatment with NDV yields greater complete tumor responses than either agent alone.

<i>Treatment</i>	Number of Mice	CR, %
Irinotecan	10	10%
NDV	10	0%
Both Irinotecan and NDV	10	70%
Vehicle Control	10	0%

Example 4. NDV in combination with weekly dosing of irinotecan.

20 Cancer patients are treated with NDV followed by treatment with irinotecan. In each 3 week portion of the 6 week cycle, NDV treatment consist of six total intravenous

- treatments given at three times per week for two weeks followed by a one week rest period (see Table 4 below). The first dose of each cycle consists of 12 to 24 billion PFU/m² (administered over 3 hours for course 1 and over 1 hour for all other courses) followed by additional doses of between 24 to 48 billion PFU/m² (each dose administered over 1 hour). Irinotecan is given for four consecutive weeks on a weekly basis beginning during week 3 or 4 of cycle 1 followed by two weeks without irinotecan therapy (As an example, see Table 4 below). Additional 6 week courses (also termed cycles) of both NDV and irinotecan are given to the patients.

- 10 Table 4. Combination of treatment of NDV using irinotecan (80 to 125 mg/m²) given weekly x4. Cycles of treatment are repeated every 6 weeks.

Cycle	Week	NDV?	Irinotecan?
1	1	3 doses/wk for two	No
	2	weeks followed by 1	No
	3	week off	Yes, one dose over 90 minutes
	4	3 doses/wk for two	Yes, one dose over 90 minutes
	5	weeks followed by 1	Yes, one dose over 90 minutes
	6	week off	Yes, one dose over 90 minutes
2	1	3 doses/wk for two	No
	2	weeks followed by 1	No
	3	week off	Yes, one dose over 90 minutes
	4	3 doses/wk for two	Yes, one dose over 90 minutes
	5	weeks followed by 1	Yes, one dose over 90 minutes
	6	week off	Yes, one dose over 90 minutes

Example 5. NDV in combination irinotecan given once every 3 weeks.

- Cancer patients are treated with NDV followed by treatment with irinotecan. NDV treatment consist of six total intravenous treatments given at three times per week for two weeks followed by a one week rest period (see Table 5 below). The first dose of six consists of 12 to 24 billion PFU/m² (administered over 3 hours for course 1 and over 1 hour for all other courses) followed by a additional doses of 24 to 48 billion PFU/m² (each dose administered over 1 hour). Patients begin their irinotecan therapy

during week 3 and are given one dose every 3 weeks (See Table 5 below). Additional 3 week courses of both NDV and irinotecan are given to the patients.

Table 5: Combination of treatment of NDV using irinotecan given once every 3 wks.

5 Cycles of treatment are repeated every 3 weeks.

<i>Cycle</i>	<i>Week</i>	<i>NDV?</i>	<i>Irinotecan?</i>
1	1	3 doses/wk for two weeks followed by 1 week off	No
	2		No
	3		Yes, one dose at 300 to 350 mg/m ² over 30 minute intravenous infusion
2	4	3 doses/wk for two weeks followed by 1 week off	No
	5		No
	6		Yes, one dose at 300 to 350 mg/m ² over 30 minute intravenous infusion

Example 6. NDV in combination with irinotecan and cetuximab.

- 10 Cancer patients are treated with both NDV and irinotecan as in examples 4 and 5, except that they additionally receive treatment with cetuximab [ERBITUX, a monoclonal antibody (mAb) against the epidermal growth factor receptor (EGFR)]. Cetuximab dosing begins on week 3 or week 4. The cetuximab dose is 200 to 400 mg/m² for the first intravenous (IV) infusion [administered as a 120 minute IV
- 15 infusion (with a maximal infusion rate of 5 mL/min)] then 125 to 250 mg/m² [infused IV over 60 minutes] administered weekly thereafter. Some patients may also receive an initial test dose of cetuximab of 20 mg. Diphenhydramine (50 mg IV) is commonly given to help lessen any infusion reactions due to cetuximab.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of treating a mammalian subject having a neoplasm, comprising administering to the subject a virus and a camptothecin compound in a combined amount effective to treat the subject;
wherein the virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus.
2. The method of claim 1, further comprising administering to the subject a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in an amount effective, in combination with the virus and the camptothecin compound, to treat the subject.
3. Use of a virus in the manufacture of a medicament for treating, in combination with a camptothecin compound, a subject having a neoplasm;
wherein the virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus.
4. Use of a camptothecin compound in the manufacture of a medicament for treating, in combination with a virus, a subject having a neoplasm;
wherein the virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus.
5. Use of a monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in the manufacture of a medicament for treating, in combination with a virus and a camptothecin compound, a subject having a neoplasm;
wherein the virus is selected from the group consisting of a Newcastle disease virus, a measles virus, a vesicular stomatitis virus, an influenza virus, a Sindbis virus, a picornavirus, and a myxoma virus.

6. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the virus is replication-competent.
7. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the virus is a Newcastle Disease virus.
8. The method or use of claim 7, wherein the virus is a mesogenic strain of Newcastle Disease virus.
9. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the virus is a picornavirus selected from the group consisting of a poliovirus, an echovirus, and a coxsackievirus.
10. The method or use of claim 9, wherein the virus is a coxsackievirus selected from type A21, A13, A15 and A18.
11. The method or use of claim 9, wherein the virus is an echovirus type 1.
12. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the virus is administered intravenously.
13. The method or use of any one of claims 1 to 5 wherein the camptothecin compound is selected from the group consisting of irinotecan, topotecan, 9-aminocamptothecin, exatecan, karenitecin, rubitecan, lurtotecan, and a homocamptothecin.
14. The method or use of claim 13, wherein the camptothecin compound is irinotecan.
15. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the camptothecin compound and the virus are administered to the subject within a single twenty-four hour period.

16. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the camptothecin compound is administered from twenty-four hours to one month before administration of the virus.
17. The method or use of claim 16, wherein the camptothecin compound is administered from twenty-four hours to one week before administration of the virus.
18. The method or use of any one of claims 1 to 5, wherein the camptothecin compound is administered to the subject from twenty-four hours to one month after administration of the virus.
19. The method or use of claim 18, wherein the camptothecin compound is administered to the subject from twenty-four hours to one week after administration of the virus.
20. The method or use of claim 2 or 5, wherein the monoclonal antibody is cetuximab.

Copia

Señora Jefe,
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-133771- -00002-0000

Fecha: 2009-11-26 15:46:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

Referencia : Expediente N° 08 133771
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR
DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO"
Solicitante : IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 607 del 31 de agosto de 2009

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *82701* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO", cuyo titular es IMCLONE

SYSTEMS INCORPORATED, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular cetuximab. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 17 de diciembre de 2008 reivindicando prioridad bajo la solicitud US20060833487P del 2006-07-27; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 607 del 31 de agosto de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008014386 del 2008-01-31.

2.2. La solicitud colombiana 08 133771 objeto de la presente oposición, se refiere a un método para inhibir el crecimiento de un tumor en un paciente pediátrico que comprende tratar al paciente pediátrico con una cantidad efectiva de un

antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y un agente quimioterapéutico, en donde el tumor es un tumor refractario, en donde el tumor es un glioma, en donde el tumor es un neuroblastoma, en donde el antagonista es un anticuerpo o fragmento del mismo, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo enlaza al dominio extracelular del EGFR, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo inhibe el enlace de un ligando EGFR y un EGFR y neutraliza la activación del mismo, en donde el anticuerpo es cetuximab, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es monoclonal, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es quimérico, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es humanizado, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo es humano, en donde el agente quimioterapéutico es irinotecan, que comprende además administrar radiación al paciente pediátrico.

2.3. En primera instancia, se debe advertir que las reivindicaciones se refieren a un uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones

objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: WO/2005/113018 publicada el 12 de enero de 2005.

2.5. Adicionalmente que la presente no cumple con el requisito de Aplicación Industrial, tampoco cumple con el requisito de novedad, dado que tal combinación de activos para tratar cáncer es conocido en la materia, tal y como lo dicta el documento D1, particularmente en el resumen y en la reivindicación 14 y la 20, que define combinaciones para el tratamiento del cáncer (resumen) que comprende mezclas de irinotecan (reivindicación 14) y cetuximab (reivindicación 20). Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, con fecha anterior ya se evidenciaba combinaciones de este tipo, de manera que para cualquier persona versada en la materia es posible derivar de manera evidente el uso de dicha combinación utilizando irinotecan en combinación con cetuximab para tratar el cáncer.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 08 133771 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. **CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA.** Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia*

técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”. A la fecha de prioridad, 17 de octubre de 2006, a partir del documento D1 en combinación con su conocimiento medio, cualquier persona versada en la materia puede llegar de manera evidente al método de tratamiento que comprende una combinación utilizando irinotecan en combinación con cetuximab para tratar el cáncer, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

2.7.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada la presente oposición y en consecuencia negar el registro a la solicitud de patente titulada **“TRATAMIENTO DE TUMORES EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO”**, cuyo titular es **IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED**, solicitud Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 607 del 31 de agosto de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- DI: WO/2005/113018 publicada el 12 de enero de 2005.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Carragena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.
4. Copias de los documentos:

- D1: WO/2005/113018 publicada el 12 de enero de 2005.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.