

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

Señor(a)

ARRAY BIOPHARMA INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**COMBINACIONES FARMACÉUTICAS**”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/035653

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 02 de junio de 2017.

PRIORIDAD: US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/345,389, 03 de junio de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 05 de noviembre de 2019, bajo el número NC2019/0012388, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 22 del radicado N° NC2019/0012388 del 05 de noviembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener opciones de tratamiento para pacientes con cáncer mediante agentes terapéuticos eficaces y seguros para su uso a largo plazo.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona a una combinación farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente eficaces, independientemente, de (a) un inhibidor de BRAF, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEK), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, opcionalmente, al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser



Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0000010 el 02 de enero de 2019, tituló la invención como: “COMBINACIONES FARMACÉUTICAS”. Este título no se relaciona del todo con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMBINACIONES FARMACÉUTICAS DE INHIBIDORES DE BRAF, MEK Y UN ANTICUERPO ANTI-EGFR”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 a 21 no son claras, cuando reclaman una combinación, puesto que no es posible establecer si se hace referencia a una composición o un kit de partes, pudiendo tratarse incluso de un método de tratamiento lo cual corresponde a materia no patentable.
- La reivindicación 11 hace referencia a la Tabla A, según la expresión “*enumerados en la Tabla A*”. Se sugiere eliminar la referencia a la tabla, o incluir la información dentro de la reivindicación.
- La reivindicación 12 hacen referencia a dibujos, según la expresión “*sustancialmente como se muestra en la Figura 8*”. Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de junio de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US/2015/0164897 A1	“Pharmaceutical combinations of a CDK4/6 inhibitor and a B-Raf Inhibitor”	18 de junio de 2015
D2	Art. 1 (E. Van Cutsem, Annals of Oncology)	“Updated Results of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC)”	01 de junio de 2015

El documento D1¹ divulga una combinación farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de CDK4/6 (b) un inhibidor de B-Raf y opcionalmente (c) un inhibidor de MEK 1/2; preparaciones combinadas y composiciones farmacéuticas de las mismas; los usos de dicha combinación en el tratamiento de enfermedades proliferativas; y métodos para tratar a un sujeto que padece una enfermedad proliferativa que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha combinación (Resumen).

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/bc/3b/1e/0642801cc11cc1/US20150164897A1.pdf>

Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

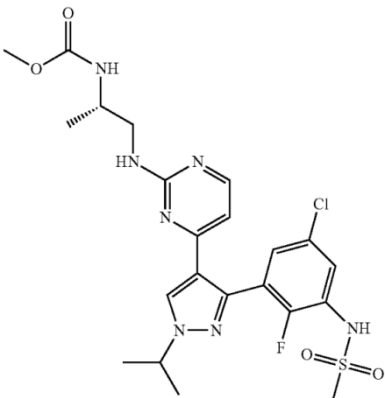
El documento D2² divulga una actualización del uso del inhibidor de MEK trametinib (T), el inhibidor de BRAF dabrafenib (D) y el anticuerpo anti-EGFR panitumumab (P) en pacientes (pts) con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) mutado en BRAF V600E (BRAFm) (Título).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una combinación que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de:
(a) un inhibidor de BRAF que es metil N-[(2S)-1-({-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (b) al menos un inhibidor de MEK (COMPUESTO B) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y
(c) un anticuerpo anti-EGFR (COMPUESTO C).” (Radicado N° NC2010/0012388 del 05 de noviembre de 2019).

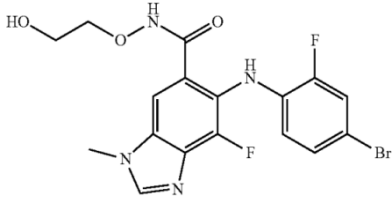
Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una combinación que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de:	Una combinación farmacéutica que comprende (Reiv. 1):	Método para pacientes elegibles con BRAF, mCRC para recibir terapia triple D + T + P (Metodología)
(a) un inhibidor de BRAF que es metil N-[(2S)-1-({-4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato (COMPUESTO A) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos	(a) Un inhibidor de B-Raf de fórmula (Reiv. 1) 	(a) el inhibidor de BRAF dabrafenib (D) (Título)
(b) al menos un inhibidor de MEK (COMPUESTO B) o una sal farmacéuticamente aceptable de este	(b) Una combinación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el inhibidor de MEK 1/2 es un compuesto de fórmula (Reiv. 3)	(b) inhibidor de MEK trametinib (T) (Título)

² Cutsem, E. (2015). "Updated Results of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFm) metastatic colorectal cancer (mCRC)". Annals of Oncology. (Vol. 26). Recuperado desde: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)50919-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)50919-X/fulltext)

Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

		
(c) un anticuerpo anti-EGFR (COMPUESTO C).	No menciona	(c) Anticuerpo anti-EGFR panitumumab (P) (Título)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una combinación farmacéutica que comprende un inhibidor de B-Raf cuya fórmula es N-[(2S)-1-({4-[3-(5-cloro-2-fluoro-3-metanosulfonamidofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]pirimidin-2-il}amino)propan-2-il]carbamato (Reiv. 1), un inhibidor de MEK1/2 cuya fórmula es (2-hidroxietoxi)-amida de ácido 6-(4-bromo-2-fluorofenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-carboxílico (Reiv. 3) para tratar a un sujeto que padece una enfermedad proliferativa que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha combinación (Resumen).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la combinación farmacéutica divulgada en D1 consiste en la inclusión de un anticuerpo anti-EGFR.

El efecto que se logra al incluir un anticuerpo anti-EGFR es ejercer un control sobre el EGFR, ya que juegan un papel importante en el control del crecimiento celular normal, la apoptosis y otras funciones celulares.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la combinación farmacéutica conocida en D1 con el fin de ejercer un control sobre los EGFR ya que juegan un papel importante en el control del crecimiento celular normal, la apoptosis y otras funciones celulares?

Sin embargo, el incluir un anticuerpo anti-EGFR para ejercer un control sobre el EGFR que juegan un papel importante en el control del crecimiento celular normal, la apoptosis y otras funciones celulares, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la combinación de un inhibidor MEK, un inhibidor RAF y un anticuerpo anti-EGFR (Título)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un anticuerpo anti-EGFR del documento D2 en la combinación farmacéutica de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Adicionalmente, cabe resaltar que el documento D1 menciona que la combinación farmacéutica comprende un inhibidor de MEK 1/2 en lugar de un inhibidor de MEK, no obstante, tal como lo muestra D1 en la Reivindicación 3 la estructura de este compuesto es la misma a la que se presenta en la descripción de la presente invención como COMPUESTO B. Adicionalmente del estado de la técnica ya son conocidos los inhibidores de MEK1/2 como inhibidores de MEK³. Por las anteriores razones se considera obvia.

Por lo anterior, las reivindicaciones dependientes 2 a 21 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la combinación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo. Asimismo, la reivindicación independiente 22 tampoco cumple con

³ Pui-Kei, W. (24/09/2015). MEK1/2 Inhibitors: Molecular Activity and Resistance Mechanisms. *Semin Oncol* 42(6)(2015). Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663016/>

Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US/2015/0164897 A1	1 a 22	Nivel Inventivo
D2	Art. 1 (E. Van Cutsem, Annals of Oncology)	1 a 22	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibídem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0000010		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/035653		2 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
03/06/2016				X					
Solicitante									
ARRAY BIOPHARMA INC.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 22
Palabras clave utilizadas	BRAF, MEK, EGFR, Cancer, Cetuximab, Anti-EGFR antibody, Cancer colorectal, Inhibitor
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 31/4184, A61K 31/506
	CPC: A61K 31/506, C07D 403/04, C07D 405/14

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	US20150164897A1 US20150273057A1	18/06/2015 01/10/2015	1 a 22 -	Reivindicación 1, 3, resumen -	Y A
EPO	WO2015087279A1	18/06/2015	-	-	A
Patbase	US2015265616AA WO2008120004A1	24/09/2015 09/10/2008	- -	- -	A A
Google patents	WO2003077914 US20140275136A1	25/09/2003 28/09/2014	- -	- -	A A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Custem et al. (01/01/2015). Updated Results of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC). <i>Annals of Oncology</i> . Recuperado de: https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)50919-X/fulltext Pui-Kei, W. (24/09/2015). MEK1/2 Inhibitors: Molecular Activity and Resistance Mechanisms. <i>Semin Oncol</i> 42(6)(2015). Recuperado de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663016/			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el		

Oficio N° 7450 de 14 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0000010

“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 12/02/2021	
Examinador: Kevin Leonardo Castañeda Villamil	