

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 12 de diciembre de 2011 con el N° 11-170483-00000-0000, por la sociedad(es) Helsinn Therapeutics (U.S.) Inc., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “SOLUCIONES PARA INFUSIÓN E INYECCIÓN DE DIACETATO DE IPAMORELINA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2010/036365 del 27 de mayo de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 647 del 29 de junio de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10382, notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-170483-00005-0000 del 11 de septiembre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 7 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que de acuerdo con el objeto estudiado se modifica el título de la invención en los siguientes términos: “SOLUCIONES PARA INFUSIÓN E INYECCIÓN DE DIACETATO DE IPAMORELINA Y MÉTODO PARA PRODUCIR LA SAL ORGÁNICA IN SITU”.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“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.”*

SÉPTIMO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 7, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Objeto de la invención.

El problema técnico consiste en la necesidad de desarrollar una formulación inyectable de solubilidad y estabilidad óptima de ipamorelina que es utilizada como secretagoga de la hormona de crecimiento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una solución inyectable de diacetato de ipamorelina que presentan baja inestabilidad, precipitación o degradación del principio activo.

7.2. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de junio de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2008124183	“Methods of treating or preventing emesis using growth hormone secretagogues”	16/Octubre/2008
D2	US5767085	“Compounds with growth hormone releasing properties”	16/Junio/1998
D4	WO2005097173	“Use of a secretagogue for the treatment of ghrelin deficiency”	20/Octubre/2005

El documento D1¹ divulga un método de tratamiento de la emesis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2008124183A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20081016&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

(Pág. 2, Párr. [004]). Específicamente el documento divulga un ensayo de evaluación de la actividad in vivo del método de tratamiento, en el cual hurones machos de 24 semanas recibieron una dosis de cisplatino (10mg/Kg IP) y posteriormente recibieron dos dosis de SSN, grelina (0.25 mg/Kg IV) o ipamorelina (1mg/Kg/dosis IV). Dicha formulación de ipamorelina fue preparada disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%), adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5 ± 0.2 por adición de NaOH 1N, solución stock 4mg/mL. La solución fue esterilizada por filtración (0.22 μ m) y congelada a -20 °C. El día de la inoculación la solución fue descongelada y disuelta en NaCl 0.9% hasta la concentración deseada (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]); se estableció que ipamorelina (1mg/Kg/dosis IV) disminuye los episodios de náuseas y vomito comparado con el grupo control (Pág. 73, Párr. [117]).

El documento D2² divulga el compuesto ipamorelina (Col. 7, línea 29) y sales de adición preparadas por reacción del péptido con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, fosfórico, láctico, maléico, ftálico, cítrico, glutárico, glucónico, sulfónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Col. 9, líneas 4 a 10). Asimismo, el documento D2 revela composiciones farmacéuticas del tipo cápsulas, tabletas, aerosol, soluciones o suspensiones que comprenden el péptido o una sal del mismo y un transportador o diluyente (Col. 9, líneas 11 a 20), donde el diluyente puede ser jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Col. 9, líneas 25 a 28) para obtener una formulación tipo jarabe, emulsión, suspensión o solución estéril acuosa o no acuosa inyectable (Col. 9, líneas 52 a 55).

El documento D4³ divulga que los secretagogos de la hormona de crecimiento derivados de grelina como la Tabimorelina (NN703) y la Ipamorelina (Pág. 9 y 16 línea 1) se pueden estabilizar en formulaciones inyectables estériles tipo soluciones (Pág. 44 líneas 33 a 35) mediante el control del pH en un rango que oscila entre: 3,5 y 7, o bien entre 4 y 6, incluso entre 5 y 6 y de forma específica puede estar entre 5,3 y 5,7 siendo preferible 5,5 (Pág. 45 líneas 5 a 18). Además divulga que es posible formar sales de adición con ácidos orgánicos (Pág. 45 líneas 26 y 27) entre los que se contempla el ácido acético. Además, el documento enseña que para el caso de soluciones para administración parenteral los compuestos se pueden incorporar en soluciones acuosas estériles que incluso pueden incorporar un regulador de pH de ser necesario, un diluyente isotonzante en cantidad suficiente como es el caso de solución salina o glucosa (Pág. 46, líneas 26 a 34). El documento también divulga métodos para preparar composiciones para administración parenteral que incluyen compuestos de grelina y

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19980616&CC=US&NR=5767085A&KC=A

3 <https://www.google.com/patents/WO2005097173A3?>

[cl=en&dq=wo2005097173&hl=es&sa=X&ei=Hu33UpD3H8XZkQelmIHABQ&ved=0CDYQ6AEwAA](https://www.google.com/patents/WO2005097173A3?hl=es&sa=X&ei=Hu33UpD3H8XZkQelmIHABQ&ved=0CDYQ6AEwAA)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

sus sales que incluyen prepararlos en agua o solución salina y opcionalmente incorporar un tensioactivo, agentes reguladores de pH, formadores de liposomas, diluentes y otra clase de aditivos (Pág. 53, líneas 11 a 17 y Pág. 54, líneas 16 a 26).

7.4. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “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”.

En el presente caso, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una solución para infusión o inyección de ipamorelina que comprende: a) ipamorelina solubilizada mediante aproximadamente dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina), en una cantidad de 0,001 a 20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina; b) un exceso molar de ácido, preferiblemente ácido acético, en una cantidad suficiente para dar un pH de por lo menos 4 y menos de 6,5; c) opcionalmente de 0,1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación; y d) cantidad suficiente de agua hasta alcanzar 100%; todos los porcentajes se basan sobre el peso total de la solución”. (Ver Pág. 8, del radicado N° 11-170483-00005-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1 y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 o bien, D1 y D4 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1.

Características esenciales	D1	D2	D4
Una solución para infusión o inyección que comprende:	Una solución para inyección que comprende:	Una solución estéril inyectable que comprende:	Soluciones estériles para administración parenteral de secretagogos de la hormona de crecimiento como
(a) ipamorelina solubilizada por reacción con dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina) en una proporción de 0.001 a	(a) ipamorelina solubilizada por reacción con dos equivalentes de ácido acético glacial en una proporción de 0.4% p/v (Pág. 70, Párr. [103] a	(a) ipamorelina (Col. 7, línea 29) o una sal de adición preparadas por reacción del péptido con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como: clorhídrico, bromhídrico,	(a) Ipamorelina o Tabimorelina (Pág. 9 y 16 línea 1)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

Características esenciales	D1	D2	D4
20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina	Pág. 71, Párr. [105])	sulfúrico, acético, fosfórico, láctico, maléico, ftálico, cítrico, glutarico, glucónico, sulfónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Col. 9, líneas 4 a 10).	
(b) un exceso molar de ácido, preferiblemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 4 y 6,5	(b) un exceso de ácido acético hasta alcanzar un pH inferior a 7.5	No menciona	(b) formación de sales con ácidos orgánicos tal es el caso de ácido acético (Pág. 45 líneas 26 y 27). Control del pH en un rango que oscila entre: 3,5 y 7, o bien entre 4 y 6, incluso entre 5 y 6 y de forma específica puede estar entre 5,3 y 5,7 siendo preferible 5,5 (Pág. 45 líneas 5 a 18)
(c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación	(c) NaOH 1N para ajustar el pH a 7.5, NaCl 0.9% para ajustar tonicidad	(c) un transportador (Col. 9, líneas 11 a 20)	(c) pueden incorporar un regulador de pH de ser necesario, un diluyente isotonizante en cantidad suficiente como: solución salina o glucosa (Pág. 46, líneas 26 a 34)
(d) cantidad en agua suficiente hasta 100%	(d) solución salina normal (NaCl 0.9% en agua) hasta 100% (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105])	(d) un diluyente seleccionado de jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Col. 9, líneas 25 a 28)	(d) solución acuosa
Donde todos los porcentajes se basan sobre el peso total de la formulación	Porcentajes correspondientes al peso total de la formulación.	-	-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

Nivel Inventivo frente a D1 y D2

Como se dijo anteriormente, el documento D2 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto ipamorelina (Col. 7, línea 29) y sales de adición preparadas por reacción del péptido con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, acético, fosfórico, láctico, maléico, ftálico, cítrico, glutárico, glucónico, sulfónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Col. 9, líneas 4 a 10). Asimismo, el documento D2 revela composiciones farmacéuticas del tipo cápsulas, tabletas, aerosol, soluciones o suspensiones que comprenden el péptido o una sal del mismo y un transportador o diluyente (Col. 9, líneas 11 a 20), donde el diluyente puede ser jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Col. 9, líneas 25 a 28) para obtener una formulación tipo jarabe, emulsión, suspensión o solución estéril acuosa o no acuosa inyectable (Col. 9, líneas 52 a 55).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición divulgada en el documento D2 consiste en que no se menciona la relevancia del control del pH de la solución.

El efecto técnico que causa la adición del exceso molar de ácido acético para llevar el pH a un rango entre 4 y 6,5 consiste en mejorar las condiciones de estabilidad de la molécula ipamorelina en solución, hasta alcanzar que la potencia etiquetada del activo permanezca en niveles del 98, 68% y 97, 96% después de realizar un ensayo de estabilidad por un periodo de 6 meses a 40°C (DP#1 a pH de 5 y DP#4 a pH de 6), frente al control que alcanzó un nivel de 92,28%.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo disminuir la tendencia a la inestabilidad de las formulaciones para infusión o inyección de ipamorelina, un péptido secretagogo de la hormona del crecimiento.

Sin embargo, el documento D1 divulga composiciones de ipamorelina preparadas en el marco de un método para tratar el riesgo de emesis. Las composiciones de ipamorelina se preparan disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%), adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5 ± 0.2 por adición de NaOH 1N, solución stock 4mg/mL, es decir, mediante formación in situ de la sal de adición con el ácido orgánico. La solución fue esterilizada por filtración (0.22 μ m) y congelada a -20 °C. El día de la inoculación la solución se descongela y disuelve en NaCl 0.9% hasta la concentración deseada para conseguir nivel requerido de isotonicidad (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]). En el estudio divulgado por el documento D1 se estableció

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

que el activo ipamorelina (1mg/Kg/dosis IV) disminuye los episodios de náuseas y vómito comparado con el grupo control (Pág. 73, Párr. [117]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para diseñar formulaciones parenterales para infusión tipo inyectables mediante la conversión de los péptidos en sus sales de adición con ácidos orgánicos como el ácido acético, como se divulga en el documento D2, y de controlar el pH de la solución para lograr estabilizar las sales tal y como se divulga en el documento D1 hasta niveles menores de 7,5, por lo cual, la reivindicación 1 se considera obvia y sin nivel inventivo.

Nivel Inventivo frente a D1 y D4

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones de ipamorelina preparadas en el marco de un método para tratar el riesgo de emesis. Las composiciones de ipamorelina se preparan disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%), adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5 ± 0.2 por adición de NaOH 1N, solución stock 4mg/mL. La solución fue esterilizada por filtración (0.22 μ m) y congelada a -20 °C. El día de la inoculación la solución fue descongelada y disuelta en NaCl 0.9% hasta la concentración deseada (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]). En el estudio divulgado por el documento D1 se estableció que el activo ipamorelina (1mg/Kg/dosis IV) disminuye los episodios de náuseas y vómito comparado con el grupo control (Pág. 73, Párr. [117]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que el pH de la solución se ajusta en un rango concreto entre 4 y 6,5 por adición de un exceso molar de ácido acético; mientras que en el documento D1 se indica que el pH debe ser menor a 7,5 y se controla por adición de 1N de NaOH de ser requerido (Párr. 00104, Págs. 70 y 71).

El efecto técnico que causa la adición del exceso molar de ácido acético para llevar el pH a un rango entre 4 y 6,5 consiste en mejorar las condiciones de estabilidad de la molécula ipamorelina en solución, hasta alcanzar que la potencia etiquetada del activo permanezca en niveles del 98, 68% y 97, 96% después de realizar un ensayo de estabilidad por un periodo de 6 meses a 40°C (DP#1 a pH de 5 y DP#4 a pH de 6), frente al control que alcanzó un nivel de 92,28%.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo disminuir la tendencia a la inestabilidad de las formulaciones para infusión o inyección de ipamorelina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

Sin embargo, el documento D4 divulga claramente que los secretagogos de la hormona del crecimiento derivados de grelina como Tabimorelina (NN703) y la Ipamorelina (Pág. 9 y 16 línea 1) se pueden estabilizar en formulaciones inyectables estériles tipo soluciones (Pág. 44 líneas 33 a 35) mediante el control del pH en un rango que oscila entre: 3,5 y 7, o bien entre 4 y 6, incluso entre 5 y 6 y de forma específica puede estar entre 5,3 y 5,7 siendo preferible 5,5 (Pág. 45 líneas 5 a 18).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para diseñar formulaciones parenterales para infusión tipo inyectables mediante la conversión de los péptidos en sus sales de adición con ácidos orgánicos como el ácido acético, como se divulga en el documento D1, y de controlar el pH de la solución para lograr estabilizar las sales tal y como se divulga en el documento D4, por lo cual, la reivindicación 1 se considera obvia y sin nivel inventivo.

En el presente caso, el método reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 4 y sus dependientes 5 a 7 se refieren a: *“Un método para producir soluciones para infusión e inyección de diacetato de ipamorelina in situ, a una concentración de ipamorelina de 0,001 a 20% sin aislar la sal de diacetato después de formación, que comprende: a) mezclar la base libre de ipamorelina y ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 para formar una solución acuosa de diacetato de ipamorelina; b) mezclar dicho diacetato de ipamorelina con de 0,1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación incluyendo un exceso molar de ácido acético, sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida; y c) mezclar opcionalmente dicho diacetato de ipamorelina con agua adicional de tal manera que la concentración final de ipamorelina es de 0,001 a 20%, con base en el peso total de la solución y el peso de la base libre de ipamorelina; en donde se forman las etapas (a), (b) y (c) simultáneamente, secuencialmente o en cualquier orden”*. (Págs. 8 y 9, Rad. 11-170483-00005-0000 del 11 de septiembre de 2013).

Tabla 2.

Características esenciales	D1	D4
Un método para producir una solución para infusión e inyección de diacetato de ipamorelina in situ en una concentración de 0.001 a 20% sin aislar la sal de acetato después de la formación, que comprende	Un método para preparar una solución inyectable de ipamorelina en una concentración de 0.4% p/v sin aislar la sal de acetato después de la formación, que comprende:	Proceso para preparar soluciones estériles para administración parenteral de secretagogos de la hormona de crecimiento como: (Pág. 53, líneas 11 a 17 y Pág. 54, líneas 16 a 26)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

Características esenciales	D1	D4
(a) mezclar la base libre de ipamorelina y ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 para formar una solución acuosa de diacetato de ipamorelina;	(a) mezclar la base libre de ipamorelina y ácido acético glacial en una relación molar de 1:2 para formar una solución acuosa de diacetato de ipamorelina (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105])	(a) Ipamorelina o Tabimorelina (Pág. 9 y 16 línea 1)
(b) <u>mezclar dicho diacetato de ipamorelina con de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación incluyendo un exceso molar de ácido acético, sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida,</u>	(b) mezclar dicho diacetato de ipamorelina con NaOH 1N para ajustar el pH a 7.5 y NaCl 0.9% para ajustar tonicidad sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida	(b) formación de sales con ácidos orgánicos tal es el caso de ácido acético (Pág. 45 líneas 26 y 27). Control del pH en un rango que oscila entre: 3,5 y 7, o bien entre 4 y 6, incluso entre 5 y 6 y de forma específica puede estar entre 5,3 y 5,7 siendo preferible 5,5 (Pág. 45 líneas 5 a 18)
(c) mezclar opcionalmente dicho diacetato de ipamorelina con agua adicional de tal manera que la concentración final de ipamorelina es de 0,001 a 20%, con base en el peso total de la solución y el peso de la base libre de ipamorelina;	(c) mezclar con solución salina normal (NaCl 0.9% en agua) hasta 100% para obtener una solución stock de concentración 4mg/mL equivalente a 0.4% p/v (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).	(c) pueden incorporar un regulador de pH de ser necesario, un diluyente isotonizante en cantidad suficiente como: solución salina o glucosa (Pág. 46, líneas 26 a 34)
en donde se forman las etapas (a), (b) y (c) simultáneamente, secuencialmente o en cualquier orden.	Secuencial (Págs. 70 y 71)	No menciona

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 4 y sus dependientes 5 a 7 porque divulga un método de tratamiento de la emesis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un secretagogo de la hormona de crecimiento o una sal, hidrato o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable (Pág. 2, Párr. [004]). Específicamente el documento divulga un ensayo de evaluación de la actividad *in vivo* del método de tratamiento, en el cual hurones machos de 24 semanas recibieron una dosis de cisplatino (10mg/Kg IP) y posteriormente recibieron dos dosis de SSN, grelina (0.25 mg/Kg IV) o ipamorelina (1mg/Kg/dosis IV). Dicha formulación de ipamorelina fue preparada disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%), adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5±0.2 por adición de NaOH 1N, solución stock 4mg/mL. La solución fue esterilizada por filtración (0.22µm) y congelada a -20 °C. El día de la inoculación la solución fue descongelada y disuelta en NaCl 0.9% hasta la concentración deseada (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]). El estudio divulgado en el documento D1 permitió establecer que ipamorelina

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

(1mg/Kg/dosis IV) disminuye los episodios de náuseas y vomito comparado con el grupo control (Pág. 73, Párr. [117]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento divulgado en el documento D1 consiste en la etapa b) del método en la que se adiciona un exceso molar de ácido acético.

El efecto que se logra por el hecho de incluir un exceso molar de ácido acético consiste en controlar el pH de la solución con el propósito de evitar la inestabilización del péptido ipamorelina.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo diseñar un procedimiento para elaborar composiciones parenterales para infusión e inyección de ipamorelina que anulen el impacto de procesos de descomposición del péptido.

Sin embargo, el documento D4 divulga un proceso para la elaboración de soluciones parenterales de secretagogos de la hormona de crecimiento, entre ellos Tabimorelina (NN703) y la Ipamorelina (Pág. 9 y 16 línea 1) que contempla sus sales y que consiste en prepararlos en agua o solución salina y opcionalmente incorporar un tensioactivo, agentes reguladores de pH, formadores de liposomas, diluentes y otra clase de aditivos (Pág. 53, líneas 11 a 17 y Pág. 54, líneas 16 a 26). El documento D4 señala además que se pueden estabilizar las formulaciones inyectables estériles tipo soluciones (Pág. 44 líneas 33 a 35), mediante el control del pH en un rango que oscila entre: 3,5 y 7, o bien entre 4 y 6, incluso entre 5 y 6 y de forma específica puede estar entre 5,3 y 5,7 siendo preferible 5,5 (Pág. 45 líneas 5 a 18). Además, el documento enseña que es posible formar sales de adición con ácidos orgánicos (Pág. 45 líneas 26 y 27) entre los que se contempla el ácido acético. Asimismo, el documento enseña que para el caso de soluciones para administración parenteral los compuestos se pueden incorporar en soluciones acuosas estériles que incluso pueden incorporar un regulador de pH de ser necesario, un diluyente isotonzante en cantidad suficiente como es el caso de solución salina o glucosa (Pág. 46, líneas 26 a 34).

En consecuencia, la persona versada en la materia contaba con la sugerencia o motivación razonable para diseñar un método de elaboración de composiciones para infusión o inyección como el divulgado en el documento D1, mediante la formación de las sales de secretagogos de la hormona de crecimiento tipo grelina o ipamorelina con ácidos orgánicos como el ácido acético, y de incluir una etapa en la que se controle el pH de la solución para garantizar la estabilidad del péptido en un pH que esté entre 3 y 7, tal y como lo señala el documento D4 para llegar al objeto de la reivindicación 4 y sus dependientes 5 a 7, por lo cual, el método se considera obvio y sin nivel inventivo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

La solicitante argumenta que el documento D1 solo divulga que se adicionan 2 equivalentes molares de ácido acético a la solución y que ésta tiene un pH de 7.3 a 7.7. En contraste, la invención requiere que se adicione a la solución un exceso molar de ácido, mucho más allá de dos equivalentes molares de ácido acético. Esta diferencia (agregar exceso molar de ácido) causa que el pH de la solución disminuya hasta un pH de 4 a 6.5, lo cual es un pH por debajo del pH descrito en el documento D1.

Por otra parte señala la solicitante que el estado del arte no divulga, enseña, ni da alguna razón fundamental para que una persona versada en la materia tenga la intención de disminuir el pH de la solución de D1 y lograr el pH que se divulga en la reivindicación 1.

Y agrega la solicitante que en la Tabla 2 del capítulo descriptivo de la solicitud se evidencia que la formulación control tiene un pH de 7,5 y que este pH se reduce en DP#1 a pH 5 y en DP#4 a pH 6, con lo cual se mejora la estabilidad de las moléculas de un 92,28% a 98,68% y a 97,96% respectivamente.

Al respecto este Despacho se permite señalar que en efecto, el documento del estado de la técnica D1 señala que el pH de la solución se controla a menos de 7.5 ± 0.2 por adición de NaOH 1N. Sin embargo, la restricción a la que hace referencia la solicitante no parece ser fundamental comoquiera que el proceso reclamado en la reivindicación 4 del mismo capítulo reivindicatorio objeto del presente estudio señala que el pH se puede mantener controlado entre 3 y 7 y que aun así se obtiene el mismo resultado sobre la estabilidad de las composiciones, situación que no coincide con los argumentos presentados en el memorial de respuesta a la acción oficial. Por otra parte, en el estado de la técnica sí existe evidencia documental que permite concluir con claridad que el control del pH en un rango que oscila entre: 3,5 y 7, o bien entre 4 y 6, incluso entre 5 y 6 y de forma específica puede estar entre 5,3 y 5,7 siendo preferible 5,5, permite conservar la estabilidad del péptido ipamorelina y de sus análogos con actividad secretagoga de la hormona de crecimiento, razón por la cual, este Despacho considera que tanto el problema técnico como la solución fue anticipada por el estado de la técnica y por lo tanto las composiciones para infusión y el método para prepararlas no cumplen con los presupuestos del art. 18 D 486.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:9886

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-170483

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada: "SOLUCIONES PARA INFUSIÓN E INYECCIÓN DE DIACETATO DE IPAMORELINA Y MÉTODO PARA PRODUCIR LA SAL ORGÁNICA IN SITU".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) solicitante Helsinn Therapeutics (U.S.) Inc., entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 21 Feb 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez