

|                                                          |                                                   |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>RAD:</b> 11-170483- -4                                | <b>FECHA:</b> 2013-06-13 11:18:19                 |
| <b>DEP:</b> 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | <b>EVE:</b> 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| <b>TRA:</b> 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | <b>FOLIOS:</b> 5                                  |
| <b>ACT:</b> 519 PRESENTACION                             |                                                   |

Abogado(a)/Señor(a)  
LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

|                |             |               |
|----------------|-------------|---------------|
| <b>Asunto:</b> | Radicación: | 11-170483- -4 |
|                | Trámite:    | 11            |
|                | Evento:     | 378           |
|                | Actuación:  | 519           |
|                | Oficio:     | 10382         |
|                | Folios:     | 5             |

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| Patente de Invención                | X                 |            |   | Patente de Modelo de Utilidad |  |
| Vía Nacional                        |                   |            |   |                               |  |
| Vía PCT (Fase Nacional)             | X                 | Capítulo I | X | Capítulo II                   |  |
| No. Solicitud Internacional         | PCT/US2010/036365 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 27/05/2010        |            |   |                               |  |

|                   |                            |                   |
|-------------------|----------------------------|-------------------|
| Descripción:      | Radicación 11-170483-00000 | 12/Diciembre/2011 |
| Reivindicaciones: | Radicación 11-170483-00000 | 12/Diciembre/2011 |
| Figuras:          | Radicación 11-180119-00000 | 12/Diciembre/2011 |
| Prioridad:        | US61186595                 | 12/Junio/2009     |

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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales, por tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 18.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar una

formulación inyectable de solubilidad y estabilidad óptima de ipamorelina útil como secretagogo 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.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/165 // 31/4174 // 9/08

#### **4. De la solicitud de patente**

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

La reivindicación 5 se refiere a un resultado a alcanzar y no define la composición, puesto que la reivindicación incluiría no solo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características funcionales de la composición que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 6 a 8 y 15 no son claras porque corresponden a reivindicaciones de producto, y solo pueden ser definidas en términos de su proceso de fabricación si: el producto sea nuevo e inventivo y no se puede definir por sus características estructurales. Se sugiere definirlo por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

La reivindicación 9 no es clara porque no define las condiciones específicas de cada una de las etapas del proceso para la preparación de la solución inyectable, como por ejemplo pH, temperatura, etc.

La reivindicación 12 no es clara porque no define las características del auxiliar de formulación y presenta defectos en su redacción.

La reivindicación 14 que menciona una forma cristalina de ipamorelina base no está enteramente sustentada en la descripción, ya que para la caracterización completa de una forma cristalina se requiere del espectro Raman y de un análisis de RMN-C<sup>13</sup>, además del patrón de difracción de Rayos X en polvo, el espectro de absorción infrarrojo y de los métodos de análisis térmicos. Se sugiere a la solicitante incluir estos análisis para una caracterización inequívoca de la forma cristalina.

La reivindicación 16 no es clara porque no define las características estructurales del producto reivindicado.

La reivindicación 17 que reclama una forma amorfa de diacetato de ipamorelina no está enteramente sustentada en la descripción.

#### **5. Determinación del Estado de la Técnica**

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: junio 12 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan 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        |
| D3   | WO0074702    | “COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF THE CATABOLIC STATE OF PROLONGED CRITICAL ILLNESS” | 14/Diciembre/2000    |

El documento D1<sup>1</sup> 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]); 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 D2<sup>2</sup> 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, glutarico, glucónico, sulfónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Col. 9, líneas 4 a 10). Asimismo, el documento revela composiciones farmacéuticas del tipo capsulas, 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 mani, 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).

El documento D3<sup>3</sup> divulga el compuesto ipamorelina y sales farmacéuticas (Pág. 10, líneas 6 a 11) tales como sales de adición preparadas por reacción del péptido con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico,

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](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)  
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](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 [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=0074702A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20001214&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=0074702A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20001214&DB=worldwide.espacenet.com&locale=en_EP)

acético, fosfórico, láctico, maléico, ftálico, cítrico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Pág. 11, líneas 15 a 19). Asimismo, el documento revela composiciones farmacéuticas del tipo capsulas, tabletas, aerosol, soluciones o suspensiones que comprenden el péptido o una sal del mismo y un transportador o diluyente (Pág. 11, líneas 20 a 26), donde el diluyente puede ser jarabe, aceite de mani, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Pág. 11, líneas 30 a 31) para obtener una formulación tipo jarabe, emulsión, suspensión o solución estéril acuosa o no acuosa inyectable (Pág. 12, líneas 18 a 20).

**Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)**

**Novedad (Art 16 D 486)**

**Reivindicación 1**

La reivindicación 1 consiste en una solución para infusión que comprende: (a) ipamorelina solubilizada por reacción con dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina) en una proporción de 0.001 a 20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina, (b) un exceso molar de ácido, preferentemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 3 y 7; (c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación y (d) cantidad en agua suficiente hasta 100%.

| Características esenciales                                                                                                                                                                              | D1                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una solución para infusión que comprende:                                                                                                                                                               | Una solución para inyección que comprende:                                                                                                                          |
| (a) ipamorelina solubilizada por reacción con dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina) en una proporción de 0.001 a 20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina | (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 Pág. 71, Párr. [105]) |
| (b) un exceso molar de ácido, preferentemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 3 y 7                                                                                 | (b) un exceso de ácido acético hasta alcanzar un pH inferior a 7.5                                                                                                  |
| (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                                                                                              |
| (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])                                                             |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga un ensayo de evaluación de la actividad in vivo de un ipamorelina, 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]); se estableció que ipamorelina (1mg/Kg/dosis IV) disminuye los episodios de náuseas y vomito comparado con el grupo control (Pág. 73, Párr. [117]).

Las características esenciales de la solución de la reivindicación 1, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga una solución inyectable de ipamorelina preparada disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%) y adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y posteriormente ajustando el pH a 7.5±0.2 por adición de NaOH 1N (solución stock 4mg/mL). Dicha solución es esterilizada por filtración (0.22µm) y congelada a -20 °C (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que haga novedosa la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

**Reivindicación 9**

La reivindicación 9 consiste en un método para producir una solución para infusión 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: (a) mezclar la base libre de ipamorelina y ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 para formar una solución acosa de diacetato de ipamorelina; (b) mezclar dicho diacetato de ipamorelina con de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida, (c) mezclar opcionalmente con agua hasta alcanzar una concentración final de ipamorelina de 0.001 a 20%, en donde las etapas a, b y c se realizan secuencial, simultáneamente o en cualquier orden.

| Características esenciales                                                                                                                                                                            | D1                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Un método para producir una solución para infusión de diacetato de ipamorelina <i>in situ</i> 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:                                   |
| (a) mezclar la base libre de ipamorelina y ácido acético en una relación molar de aproximadamente 1:2 para formar una solución acosa 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 acosa de diacetato de ipamorelina (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]) |
| (b) mezclar dicho diacetato de ipamorelina con de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación sin aislar dicho diacetato de ipamorelina en forma sólida,                                         | (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                           |
| (c) mezclar opcionalmente con agua hasta alcanzar una concentración final de ipamorelina de 0.001 a 20%, en donde las etapas a, b y c se realizan secuencial, simultáneamente o en cualquier orden.   | (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]).    |

Las características esenciales del método de preparación de la solución de la reivindicación 9 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual divulga la preparación de una formulación inyectable de ipamorelina por reacción con dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5±0.2 por adición de NaOH 1N, solución stock 4mg/mL. Donde dicha solución es esterilizada por

filtración (0.22µm) y congelada a -20 °C hasta el día de la inoculación, cuando es descongelada y disuelta en NaCl 0.9% hasta la concentración deseada (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).

En consecuencia, la reivindicación 9 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 10 a 14 no mencionan alguna característica que haga novedoso el método de la reivindicación 9, por lo cual se considera que no son nuevas.

**Reivindicación 16**

La reivindicación 16 consiste en diacetato de ipamorelina.

| Características esenciales | D1                       |
|----------------------------|--------------------------|
| Diacetato de ipamorelina   | Diacetato de ipamorelina |

La sal diacetato del péptido ipamorelina de la reivindicación 16 había sido divulgada previamente en el documento D1, el cual enseña la sal diacetato de ipamorelina, la cual fue obtenida adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5±0.2 por adición de NaOH 1N en una solución acuosa de NaCl 0.9% (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).

En consecuencia, la reivindicación 16 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

**Reivindicación 17**

La reivindicación 17 consiste en diacetato de ipamorelina en forma amorfa aislada.

| Características esenciales                       | D1                                       |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Diacetato de ipamorelina en forma amorfa aislada | Diacetato de ipamorelina en forma amorfa |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 17 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña la sal diacetato de ipamorelina la cual fue obtenida adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y ajustando el pH a 7.5±0.2 por adición de NaOH 1N en una solución acuosa de NaCl 0.9% (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).

Aunque el documento D1 no menciona específicamente que la sal corresponde a la forma amorfa de la sal diacetato de ipamorelina, este Despacho encuentra que si las características cristalinas se evaluaran en la sal de la anterioridad se establecería con toda certeza que corresponde a la forma amorfa de la reivindicación 17, por lo cual no se considera nueva de acuerdo con lo divulgado en el documento D1.

**Reivindicación 18**

La reivindicación 18 consiste en una solución para infusión o inyección que comprende diacetato de ipamorelina y uno o más portadores líquidos.

| Características esenciales                            | D3                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una solución para infusión o inyección que comprende: | Una solución estéril inyectable que comprende:                                                                                                                                  |
| diacetato de ipamorelina                              | (a) ipamorelina o sus sales farmacéuticas (Pág. 10, líneas 6 a 11) tales como sales de adición preparadas por reacción del péptido con ácido acético (Pág. 11, líneas 15 a 19). |
| uno o más portadores líquidos                         | Un diluyente seleccionado de jarabe, aceite de mani, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Pág. 11, líneas 30 a 31)     |

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 18 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual enseña el compuesto ipamorelina y sales farmacéuticas (Pág. 10, líneas 6 a 11) tales como 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, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Pág. 11, líneas 15 a 19). Asimismo, el documento revela composiciones farmacéuticas del tipo capsulas, tabletas, aerosol, soluciones o suspensiones que comprenden el péptido o una sal del mismo y un transportador o diluyente (Pág. 11, líneas 20 a 26), donde el diluyente puede ser jarabe, aceite de mani, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminos de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Pág. 11, líneas 30 a 31) para obtener una formulación tipo jarabe, emulsión, suspensión o solución estéril acuosa o no acuosa inyectable (Pág. 12, líneas 18 a 20).

En consecuencia, la reivindicación 18 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

Nivel Inventivo (Art 18 D 486)  
Reivindicación 1

La reivindicación 1 consiste en una solución para infusión que comprende: (a) ipamorelina solubilizada por reacción con dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina) en una proporción de 0.001 a 20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina, (b) un exceso molar de ácido, preferentemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 3 y 7; (c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación y (d) cantidad en agua suficiente hasta 100%.

| Características esenciales                                                                                                                                                                              | D2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | D1                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Una solución para infusión que comprende:                                                                                                                                                               | Una solución estéril inyectable que comprende:                                                                                                                                                                                                                                                                              | Una solución para inyección que comprende:                                                                                                                          |
| (a) ipamorelina solubilizada por reacción con dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina) en una proporción de 0.001 a 20% con base en el peso de la base libre de ipamorelina | (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, sulfúrico, acético, fosfórico, láctico, maléico, ftálico, cítrico, glutarico, glucónico, sulfónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, | (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 Pág. 71, Párr. [105]) |

| Características esenciales                                                                                              | D2                                                                                                                                                                             | D1                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                         | toluensulfónico, trifluoroacético, sulfámico y fumárico (Col. 9, líneas 4 a 10).                                                                                               |                                                                                                         |
| (b) un exceso molar de ácido, preferentemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 3 y 7 | No menciona                                                                                                                                                                    | (b) un exceso de ácido acético hasta alcanzar un pH inferior a 7.5                                      |
| (c) opcionalmente de 0.1 a 30% de uno o más auxiliares de formulación                                                   | (c) un transportador (Col. 9, líneas 11 a 20)                                                                                                                                  | (c) NaOH 1N para ajustar el pH a 7.5                                                                    |
| (d) cantidad en agua suficiente hasta 100%                                                                              | (d) un diluyente seleccionado de jarabe, aceite de mani, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Col. 9, líneas 25 a 28) | (d) solución salina normal (NaCl 0.9% en agua) hasta 100% (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]) |

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque el documento D2 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 revela composiciones farmacéuticas del tipo capsulas, 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 mani, 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).

Por otra parte, el documento D1 revela una solución inyectable de ipamorelina preparada disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%) y adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y posteriormente ajustando el pH a 7.5±0.2 por adición de NaOH 1N (solución stock 4mg/mL). Dicha solución es esterilizada por filtración (0.22µm) y congelada a -20 °C (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D2 consiste en que la composición de la anterioridad D2 no menciona específicamente la reacción de ipamorelina con dos equivalentes molares de ácido acético (diacetato de ipamorelina) y no incluye un exceso molar de ácido, preferentemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 3 y 7.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la divulgación de D1 consiste en que la formulación de la anterioridad D1 no incluye auxiliares de formulación.

El efecto que logra el hecho de hacer reacción el péptido ipamorelina con dos equivalentes molares de ácido acético para formar diacetato de ipamorelina e incluir un exceso molar de ácido en la solución, preferentemente ácido acético, en una cantidad suficiente para alcanzar un pH entre 3 y 7 es disminuir la precipitación o

degradación del principio activo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición divulgada en D2 que comprende (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, 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); un transportador (Col. 9, líneas 11 a 20) y un diluyente seleccionado de jarabe, aceite de mani, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua (Col. 9, líneas 25 a 28).

Sin embargo, una solución inyectable de ipamorelina preparada disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%) y adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial hasta un pH inferior a 7.5 (solución stock 4mg/mL) está divulgada en el documento D1, el cual revela una solución inyectable de ipamorelina preparada disolviendo el activo en SSN (NaCl 0.9%) y adicionando dos equivalentes de ácido acético glacial y posteriormente ajustando el pH a  $7.5 \pm 0.2$  por adición de NaOH 1N (solución stock 4mg/mL). Dicha solución es esterilizada por filtración (0.22 $\mu$ m) y congelada a -20 °C (Pág. 70, Párr. [103] a Pág. 71, Párr. [105]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría dos equivalentes de ácido acético glacial para obtener una solución stock de diacetato de ipamorelina de concentración 4mg/mL revelado en el documento D1 en la solución inyectable divulgada en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que haga inventiva la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son inventivas.

## 6. Conclusión

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

| Item | Documento    | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta                |
|------|--------------|----------------------------|-------------------------------------|
| D1   | WO2008124183 | 1 – 8<br>9 a 14,16 y 17    | Nivel Inventivo, Novedad<br>Novedad |
| D2   | US5767085    | 1 – 8                      | Nivel Inventivo                     |
| D3   | WO0074702    | 18                         | Novedad                             |

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

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

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

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



**JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ**  
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-06-18

Elaboró: John Fredy Hernandez Montaño  
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza  
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez