

GÓMEZ-PINZÓN ZULETA

DESDE 1992

Doctor
Pablo Felipe Robledo Del Castillo
Superintendente de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-115592-00010-0000

Fecha: 2015-02-27 16:25:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 18

Asunto: Radicación No. 12-115592
Resolución No. 189
Actuación: Recurso de Reposición

JF

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 80.421.942 de Bogotá y la tarjeta profesional No. 74.555 del Consejo Superior de la Judicatura, actuando en calidad de apoderado de la sociedad **BCN PEPTIDES, S.A.**, solicitante del asunto, interpongo el presente Recurso de Reposición, de conformidad con el artículo 52 del Código Contencioso Administrativo, en el que somete un nuevo capítulo reivindicatorio y los argumentos que demuestran que lo definido en tales reivindicaciones presenta Novedad y Mérito Inventivo, así como sustento y claridad:

1. Reivindicaciones:

Con el fin de demostrar que la invención no se dirige a las enfermedades tratadas, como dice el Examinador, se ha eliminado de la primera reivindicación la referencia específica a las enfermedades tratadas, las cuales, a modo de accesorio, se incluyen en la última reivindicación dependiente. Por otra parte, el rango de concentración de la formulación se ha limitado incorporando el rango inferior de la reivindicación dependiente 4 y el umbral superior de los Ejemplos 1 y 2 del capítulo descriptivo.

1

Claridad y sustento

El examinador mantiene las objeciones a la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio en base a que la composición no se encuentra correctamente caracterizada por no proporcionar la estructura de los componentes ni sus proporciones y se refiere a un "análogo de somatostatina" como término no claro.

El solicitante difiere de forma respetuosa con dicha opinión. En cuanto a la caracterización estructural de los 11 péptidos concretos citados en la memoria y reivindicados como componentes de la composición, el solicitante insiste en que todos los compuestos aparecen por su **nombre químico común** en la presente solicitud y son ampliamente conocidos por el experto en la materia. Su estructura química es fácilmente localizable en cualquier obra o base de datos de consulta (véase, por ejemplo, Registry en Chemical Abstracts, o ChemIDplus del NHI de USA (<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>)). El técnico experto en la materia no tendría ninguna dificultad en encontrar y correlacionar de forma inequívoca la estructura de cualquiera de los compuestos citados simplemente introduciendo el nombre químico común por el que se identifica en la presente invención. Por ello se solicita de nuevo que sea aceptado el listado de secuencias (11 secuencias peptídicas concretas) en el formato aceptado por las oficinas de patentes (estándar 25 de la PCT). Para facilidad del Examinador se acompaña copia de dicho Listado.

En cuanto a la claridad del término "análogo de somatostatina", al solicitante le gustaría remarcar que los **análogos de somatostatina** por definición son péptidos con:

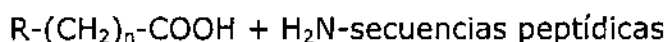
1. Alta **homología estructural con somatostatina**: observando las secuencias de los compuestos, se puede ver una gran parte de estructura común, con la misma secuencia de aminoácidos. Ver

secuencias adjuntas, o página 5 de D1. En D1 puede verse como los análogos de somatostatina, que presentan parte estructural en común con la somatostatina, pueden ser definidos bajo una misma fórmula de Markush general (I) (página 3-4 de D1).

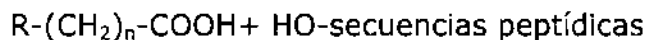
2. **Homología funcional con somatostatina**: todos los compuestos citados presentan interacción con uno o varios de los 5 receptores de somatostatina, SSTR1- SSTR5.

Por su parte, la reivindicación 3 se refiere a modificaciones de las 11 secuencias reivindicadas en la reivindicación 1 con un grupo acilo o polietilenglicol incorporados de las formas habituales de incorporación de modificaciones en péptidos, y también ampliamente conocidas por el experto en la materia:

- a. Mediante unión covalente *via* formación de enlace amida en la función amino (NH_2) del extremo N-terminal o de la cadena lateral de un aminoácido de las secuencias peptídicas de la reivindicación 1, es decir,



- b. O bien mediante unión covalente *via* formación de enlace éster en los grupos alcohol de las secuencias peptídicas de la reivindicación 1, es decir,



En cuanto al sustento de las reivindicaciones, cuestionado por el Examinador, el solicitante quiere hacer notar al examinador que los ejemplos de la invención se incluyen a título ilustrativo y no deben ser limitativos del alcance de la invención. El experto en la materia sería capaz de hacer las modificaciones químicas comunes incluidas en la reivindicación 3 en los

compuestos de la reivindicación 1, para que puedan ser incorporados a la composición de la invención.

2. Unidad de invención:

Con base en la presentación de las secuencias explícitas, dada la evidente **homología estructural y funcional de las 11 secuencias concretas reivindicadas** en las composiciones de la presente invención como componente activo, el solicitante plantea la petición de reconsideración por parte del examinador de la unidad de invención, considerando que el elemento común inventivo es que las composiciones tópicas oftálmicas reivindicadas presentan en su composición péptidos cuya estructura está representada por 11 secuencias concretas que presentan como elemento común esencial su alta homología estructural y funcional.

Es más, puesto que el estado del arte, tal como D1 en sus páginas 3-5, demuestra que **todos los análogos de somatostatina pueden incluirse bajo una fórmula de Markush común (I)**, se debería reconocer la homología estructural y por tanto la unidad de invención para los análogos de somatostatina. De hecho, en el párrafo [0019] de D1, se especifica que los términos "somatostatin", "somatostatin peptide" y "somatostatin analogue" se utilizan como sinónimos.

3. Examen de Patentabilidad:

3.1. Novedad:

El Examinador ha vuelto a rechazar las reivindicaciones de la presente invención por considerarlas anticipadas por los documentos D1 y D2.

D1: EP 1040837 A2

D2: US 4230724

El solicitante quiere hacer notar al Examinador que en la tabla de análisis de novedad de este Oficio Denegatorio (página 4), la característica esencial considerada de la presente invención "cantidad terapéuticamente eficaz de dicho péptido llega al segmento posterior del ojo" no es la correcta, ya que esta característica se modificó en la primera reivindicación durante la anterior acción oficial, definiéndose un rango de concentración para el activo.

En cualquier caso, el solicitante responde a la objeción de novedad como si se objetase el rango que se definió en la anterior acción oficial, y teniendo en cuenta que dicho rango se ha limitado en la presente respuesta a 1 µg/mL- 40 mg/mL.

El Documento D1 divulga el uso potencial de medicamentos para el tratamiento de trastornos ligados a neovascularización coroidea. Propone de forma teórica el tratamiento mediante cualquier vía de administración.

La presente invención se refiere a una composición concreta eficaz en trastornos oculares ligados a neurodegeneración retiniana y neovascularización retiniana.

D1 no ejemplifica ninguna composición concreta, y mucho menos tópica, en forma de colirio, pomadas o ungüentos, además de no divulgar ningún ejemplo de tratamiento ni de eficacia del mismo.

La mención de las proporciones de un análogo de somatostatina anticipada en D1 se refiere a la **administración subcutánea** de sobre 100 µg hasta 10 mg/día una vez o varias veces al día (párrafo [0028]). En ese mismo párrafo, este rango de dosificación y vía de administración se destaca como preferida en D1 con el ejemplo de la administración vía inyección subcutánea de octreotide en dosis de 0.2 mg a 10 mg dos veces o tres veces al día. Esto supondría un rango de **dosis administrada sistémicamente de octreotide de 0.4 mg/día a 30 mg/día (con una la biodisponibilidad de octreotide subcutáneo del 100%)**.

La composición de la presente invención es concreta y **restringida únicamente a la administración tópica oftálmica**. Su componente activo está presente en una concentración de 1 µg/mL a 40 mg/mL. Como ejemplo explicativo, la administración de gotas de un volumen aproximado de 40 µL de 1 a 3 veces por día supondría administrar octreotide en un rango de dosis de 0.04 µg/día a 4.8 mg/día. Cabe remarcar que de dicha dosis tópicamente administrada sólo un pequeño porcentaje alcanzará el sitio de acción, ya que biodisponibilidad de las composiciones tópicas oftálmicas es de menos del 5% (ver del Amo *et al. Drug Discovery Today*, 2008, 13: 135-143, aportado en la anterior acción oficial); por tanto, la dosis biodisponible activa de la presente invención abarcaría el rango 0.002 µg-0.24 mg por día.

D1 no puede considerarse un documento relevante para la novedad de la presente invención puesto que **no divulga ninguna composición concreta** para el tratamiento de enfermedades oculares, y la especificación de concentraciones de los compuestos se refiere a la **única vía de administración descrita en la literatura para el tratamiento de enfermedades del fondo del ojo: la vía de administración sistémica**. D1 es, por tanto, un documento no habilitante y no anticipa la reivindicación 1 de la presente solicitud.

El solicitante agradecería la reconsideración de novedad de la composición de la presente invención dado que la nueva reivindicación 1 define a la composición concretamente por sus características esenciales, componentes y proporciones.

3.2. Actividad inventiva:

Como se ha comentado en el apartado anterior, D1 no ejemplifica ningún tipo de composición ni demuestra que esa composición pueda ser efectiva a cualquier concentración o por cualquier vía de administración.

D2 se refiere a un método para tratar la vascularización inducida por trauma de la córnea que consiste en administrar tópicamente flurbiprofeno. D2 difiere de la composición de la presente invención en el compuesto activo (flurbiprofeno) y en que **la diana terapéutica demostrada** (ejemplo y reivindicación 1) **es la córnea, situada en el segmento anterior del ojo**. Flurbiprofeno es un compuesto orgánico hidrofóbico y de bajo peso molecular (244 g/mol). Los compuestos activos de la composición de la presente invención (las 11 secuencias peptídicas de las reivindicaciones) son, por el contrario, moléculas hidrofílicas de más de 1000 g/mol de peso molecular. Estos dos parámetros (peso molecular e hidrofobicidad) son claves en la preparación de una composición tópica oftálmica.

El solicitante considera que el estado de la técnica previo en composiciones tópicas oftálmicas con principios activos diferentes en su naturaleza hidrofílica/hidrofóbica no se pueden considerar anticipativos no solamente en

cuanto al éxito en la solubilidad de la preparación de la composición sino también en cuanto a la aplicabilidad /biodisponibilidad de dicha composición.

La composición reivindicada en D2 define en la reivindicación 2 un rango de proporciones de compuesto activo entre 0.005% y 2%, es decir, 0.05 mg/mL a 20 mg/mL. El ejemplo de D2 describe la utilización de flurbiprofeno 0.01% (0.1 mg/mL) y 0.1% (1 mg/mL). En este rango el compuesto activo, dado su peso molecular e hidrofobicidad es biodisponible y activo, al menos en la córnea. Sin embargo, este resultado no sería extrapolable en el caso de un compuesto con una estructura y propiedades químicas muy diferentes, y para una zona del ojo de difícil acceso como es el fondo posterior del ojo.

Así, incluso combinando D1 y D2, en el caso de principios activos peptídicos, dada la baja biodisponibilidad de las composiciones tópicas oftálmicas de péptidos para alcanzar su diana cuando ésta se encuentra en el segmento posterior del ojo (retina), las composiciones activas deben ser probadas y testadas y no tienen porqué coincidir en rango de proporciones de compuesto activo con las de composiciones tópicas oftálmicas de otros compuestos orgánicos de diferente naturaleza y/o administrados por otras vías de administración.

La presente invención reivindica una composición tópica oftálmica concreta de péptidos concretos, en proporciones concretas y que además ha sido dirigida a tratar enfermedades del segmento posterior del ojo con probada eficacia. Como se detalló ampliamente en respuesta a la anterior acción oficial y los antecedentes de la presente solicitud, el arte previo demuestra que otros no han podido encontrar la solución al problema de la necesidad de una composición tópica efectiva en el segmento posterior del ojo, evitando los problemas asociados a otras vías de administración. Lo demuestra asimismo la

ausencia en el mercado de cualquier formulación peptídica tópica para el tratamiento de esa zona del ojo. Por tanto, el experto en la materia, mediante la combinación de D1 y D2, no tendría elementos suficientes para preparar una composición tópica oftálmica en el rango de concentración de activo peptídico (somatostatina y análogos de somatostatina) reclamado y con garantías de eficacia para el tratamiento del fondo posterior del ojo **sin una experimentación exhaustiva**. No puede considerarse, pues, la composición oftálmica de la presente reivindicación 1, obvia a la vista de D1 y D2.

El solicitante admite que la presente invención no se puede basar en el uso de la composición farmacéutica pero insiste en remarcar el hecho de que la nueva composición tópica oftálmica reivindicada está ligada a la primera prueba de eficacia demostrada in vivo de una formulación tópica oftálmica de péptidos para el tratamiento de problemas oculares en retina.

Para el solicitante la relevancia de la protección de la composición tópica oftálmica reivindicada es máxima dado que en la actualidad está evaluando en fase clínica II/III un colirio de somatostatina para el tratamiento y/o prevención de retinopatía diabética en pacientes diabéticos (www.eurocondor.es).

La protección intelectual de la composición reivindicada es vital para el avance del desarrollo de un tratamiento tópico oftálmico basado en somatostatina y análogos de somatostatina como principio activo para aportar una solución farmacológica, inexistente en la actualidad, a la retinopatía diabética una de la principales causas de ceguera en la población mundial.

Nuestra respetuosa conclusión es que la presente Solicitud de Patente es NUEVA y goza de MÉRITO INVENTIVO frente a los Documentos D1 y D2 citados.

Pretensiones:

Revocar la Resolución No. 189 que rechazó la patente titulada "FORMULACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA DE PÉPTIDOS", a favor de la sociedad BCN PEPTIDES, S.A. y devolver dicha solicitud a la Dirección de Nuevas Creaciones para llevar a cabo nuevamente el análisis de novedad y altura inventiva de la invención propuesta, considerando la argumentación en este sentido, presente en el expediente.

Notificaciones

Recibiré notificaciones en la secretaría de su Despacho; en mis oficinas de abogado ubicadas en la Calle 67 No. 7 - 35, oficina 1204, teléfono 3192900, fax 3210295, Bogotá D.C., Colombia, o; al correo electrónico apenaranda@gpzlegal.com.

Atentamente,

MAURICIO JARAMILLO C.
C.C. 80.421.942 de Bogotá
T.P. 74.555 del C.S.Jra.

Anexo: a)Listado de secuencias; b)Formulario de modificación de las reivindicaciones, junto con tasa oficial.

APU

SC_ST25
SEQUENCE LISTING

<110> BCN PEPTIDES, S.A.
 <120> FORMULACIÓN TÓPICA OFTÁLMICA QUE CONTIENE SOMATOSTATINA O UN
 ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA
 <130> SC
 <140> CO20120115592
 <141> 2010-12-17
 <150> ES P2009-31242
 <151> 2009-12-23
 <160> 11
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220>
 <223> Somatostatin-28
 <220>
 <221> DISULFID
 <222> (17)..(28)
 <400> 1
 Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met Ala Pro Arg Glu Arg Lys Ala Gly
 1 5 10 15
 Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 20 25
 <210> 2
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220>
 <223> Somatostatin-14
 <220>
 <221> DISULFID
 <222> (3)..(14)
 <400> 2
 Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
 1 5 10
 <210> 3
 <211> 13

SC_ST25

<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Somatostatin-13

<220>
<221> DISULFID
<222> (2)..(13)

<400> 3

Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Thr Ser Cys
1 5 10

<210> 4
<211> 116
<212> PRT
<213> Unknown

<220>
<223> Prosomatostatin

<220>
<221> DISULFID
<222> (1)..(116)
<223> Disulfide bonds between cysteine residues in the molecule

<400> 4

Met Leu Ser Cys Arg Leu Gln Cys Ala Leu Ala Ala Leu Ser Ile Val
1 5 10 15

Leu Ala Leu Gly Cys Val Thr Gly Ala Pro Ser Asp Pro Arg Leu Arg
20 25 30

Gln Phe Leu Gln Lys Ser Leu Ala Ala Ala Ala Gly Lys Gln Glu Leu
35 40 45

Ala Lys Tyr Phe Leu Ala Glu Leu Leu Ser Glu Pro Asn Gln Thr Glu
50 55 60

Asn Asp Ala Leu Glu Pro Glu Asp Leu Ser Gln Ala Ala Glu Gln Asp
65 70 75 80

Glu Met Arg Leu Glu Leu Gln Arg Ser Ala Asn Ser Asn Pro Ala Met
85 90 95

Ala Pro Arg Glu Arg Lys Ala Gly Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr
100 105 110

Phe Thr Ser Cys
115

SC_ST25

<210> 5
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Octreotide

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> DISULFID
 <222> (2)..(7)

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Trp

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa= L-threonyl-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)propyl]

<400> 5

Phe Cys Phe Trp Lys Thr Cys Xaa
 1 5

<210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Lanreotide

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa= 3-(2-naphthalenyl)-D-alanine

<220>
 <221> DISULFID
 <222> (2)..(7)

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Trp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDATION

<400> 6

Xaa Cys Tyr Trp Lys Val Cys Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Vapreotide

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> D-Phe

<220>
 <221> DISULFID
 <222> (2)..(7)

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (4)..(4)
 <223> D-Trp

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (8)..(8)
 <223> AMIDATION

<400> 7

Phe Cys Tyr Trp Lys Val Cys Trp
 1 5

<210> 8
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Pasireotide

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa= 4-[[[2-aminoethyl)amino]carbonyl]oxy]-L-proline

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(6)
 <223> Cyclic peptide

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (2)..(2)

SC_ST25

<223> Xaa= Phg

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa= D-Trp

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> Xaa= O-(phenylmethyl)-L-tyrosine

<400> 8

Xaa Xaa Trp Lys Xaa Phe

1 5

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Seglitide

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> METHYLATION

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223> Cyclic peptide

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> D-Trp

<400> 9

Ala Tyr Trp Lys Val Phe

1 5

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Unknown

<220>

<223> Cortistatin-14 (Rat)

<220>

<221> DISULFID

<222> (2)..(13)

<400> 10

SC_ST25
 Pro Cys Lys Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys Lys
 1 5 10

<210> 11
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220>
 <223> Cortistatin-17 (Human)
 <220>
 <221> DISULFID
 <222> (5)..(16)
 <400> 11.

Asp Arg Met Pro Cys Arg Asn Phe Phe Trp Lys Thr Phe Ser Ser Cys
 1 5 10 15

Lys

REIVINDICACIONES

1. Composición tópica oftálmica seleccionada del grupo formado por colirios, pomadas y ungüentos, caracterizada por que comprende una cantidad entre 1 $\mu\text{g/mL}$ y 40 mg/mL de somatostatina o un análogo de somatostatina seleccionados del grupo formado por somatostatina-28, somatostatina-14, somatostatina-13, prosomatostatina, octreotide, lanreotide, vapreotide, pasireotide, seglitide, cortistatina y sus sales farmacéuticamente aceptables, terapéuticamente eficaz en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad del segmento posterior del ojo.
2. Composición tópica oftálmica según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha composición oftálmica es una composición colirio.
3. Composición tópica oftálmica según la reivindicación 1, caracterizada por que dicha somatostatina o análogo de somatostatina están sustituidos con un grupo acilo o una unidad de polietilenglicol.
4. Composición tópica oftálmica según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que dicha cantidad terapéuticamente eficaz está entre 1 $\mu\text{g/mL}$ y 10 mg/mL .
5. Composición tópica oftálmica según la reivindicación 2, caracterizada por que el pH del colirio está entre 3 y 8.
6. Composición tópica oftálmica según la reivindicación 2, caracterizada por que el vehículo del colirio es una disolución acuosa isotónica, una disolución acuosa de alcohol polivinílico o sus mezclas.
7. Composición tópica oftálmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, dicha composición oftálmica contiene un conservante seleccionado del grupo formado por cloruro de benzalconio, ácido benzoico, alquil parabenos, alquil benzoatos, clorobutanol, clorocresol, alcoholes cetílicos, alcoholes grasos como hexadecil alcohol, compuestos organometálicos de mercurio, como

acetato, nitrato o borato de fenilmercurio, diazolidinil urea, adipato de diisopropilo, dimetil polisiloxano, sales de EDTA, vitamina E y sus mezclas.

8. Composición tópica oftálmica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, dicha composición oftálmica contiene un agente que aumenta la permeabilidad de dicha somatostatina y análogo de somatostatina seleccionado del grupo formado por cloruro de benzalconio, saponinas, ácidos grasos, éteres grasos de polioxietileno, ésteres alquílicos de ácidos grasos, pirrolidonas, polivinilpirrolidona, ácidos pirúvicos, ácidos piroglutámicos y sus mezclas.

9. Composición tópica oftálmica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha somatostatina o análogo de somatostatina se une a los receptores de somatostatina.

10. Composición tópica oftálmica según la reivindicación 1, caracterizada porque la enfermedad del segmento posterior del ojo seleccionada del grupo formado por retinopatía diabética no-proliferativa, retinopatía diabética proliferativa, neurodegeneración retiniana, neovascularización de retina, retinopatía inducida por isquemia, retinopatía de la prematuridad, retinopatía de células faiciformes, oclusión de la vena retinal, retinitis pigmentosa, uveítis, edema macular y edema macular cistoide.