

134
134
Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DEPARTAMENTO FINANCIERO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-130258- -00006-0001

Fecha: 2009-08-06 14:51:07 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 344 DESGLOSE
Act. 411 PRESENTACION Folios: 2

Asunto : Desglose de recibos

Radicado No.: 05.130.258

Yo, DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, en atención a su comunicación de 16 de abril de 2007, solicito a ese despacho proceda a desglosar el recibo Nr. 09-55,220 de julio 27 de 2009, el cual fue adjuntado para solicitar una prórroga y se contestó el requerimiento oficial dentro del plazo sin que se diera uso a dicho trámite. Adjunto copia del recibo.

Señor Superintendente,

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 Bogotá
T.P. 20824
p-1910

135
135

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 55,220
FECHA : JULIO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	112379363	27/07/2009	95,810,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	81,000.00
		TOTAL	81,000.00

SON: OCHENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

05-130258

P-4910

and its sequence have been described by R. Panetta et al. in Mol. Pharmacol. 45, 417-427, 1993.

The binding assays may be carried out as disclosed hereunder using membranes from cell lines expressing selectively and stably hsst1, hsst2, hsst3, hsst4 or hsst5, e.g. CHO or COS cells.

Membranes are prepared according to known methods, e.g. as disclosed by C. Bruns et al. in Biochem. J., 1990, 65, page 39-44. Membranes prepared from hsst selective cell lines, e.g. CHO or COS cells stably expressing hsst1 or hsst2 or hsst3 or hsst4 or hsst5 are incubated in triplicate in a total volume of 300 μ l at 22°C for 30 min with increasing concentrations of [125 I-Tyr 11]-SRIF-14 in 10 mmol/l Hepes buffer (pH 7.6) containing 0.5% BSA. The incubation is terminated by rapid filtration and the filters are counted in a counter. Specific binding is total binding minus non-specific binding in the presence of 1 μ mol/l somatostatin-14. The experiments are carried out in triplicate. The affinity constant (K_D) and number of binding sites are calculated using appropriate statistics and graphical programs.

Compound A has in the above binding assays towards hsst1, hsst2, hsst3 and/or hsst5 an IC_{50} in the nMolar range, preferably an IC_{50} of from 0.1 to 10 nM (IC_{50} = concentration for half-maximal inhibition in a competition binding assay using [125 I-Tyr 11]-SRIF-14 as hsst1-5 specific radioligand).

 IC_{50}

	hsst1	hsst2	hsst3	hsst4	hsst5
Compound A	9.3 nM $\pm$ 0.1	1.0 nM $\pm$ 0.1	1.5 nM $\pm$ 0.3	>100 nM	0.16nM $\pm$ 0.1

Compound A also binds to growth hormone secretagogue receptors. Such receptors are disclosed by G. Muccioli et al., J. Endocrinol. 1998, 157, 99-106, by H. Ong et al., in Endocrinology 1998, 139, 432-435 and by R.G. Smith et al., Horm. Res., 1999, 3), 1-8. The binding assay to these receptors may be carried out as disclosed in J. Endocrinol. Invest. 24: RC1-RC3, 2001. In this assay, Compound A displaces 125 I-Tyr-Ala-hexarelin. Compound

137
138

inhibition is observed after 14 days of treatment with 10µg/kg/h of Compound A. More particularly no escape could be observed after continuous treatment in rat recipients of aorta or kidney allografts continuously infused with Compound A at 10µg/kg/h up to 126 days which induces a significant and persistent lowering of IGF-1 plasma levels.

Compound A is accordingly useful for the prevention or treatment of disorders with an aetiology comprising or associated with excess GH-secretion and/or excess of IGF-1 e.g. in the treatment of acromegaly as well as in the treatment of type I or type II diabetes mellitus, especially complications thereof, e.g. anglopathy, diabetic proliferative retinopathy, diabetic macular edema, nephropathy, neuropathy and dawn phenomenon, and other metabolic disorders related to insulin or glucagon release, e.g. obesity, e.g. morbid obesity or hypothalamic or hyperinsulinemic obesity. Compound A is also useful in the treatment of enterocutaneous and pancreaticocutaneous fistula, irritable bowel syndrom, inflammatory diseases, e.g. Grave's Disease, inflammatory bowel disease, psoriasis or rheumatoid arthritis, polycystic kidney disease, dumping syndrom, watery diarrhea syndrom, AIDS-related diarrhea, chemotherapy-induced diarrhea, acute or chronic pancreatitis and gastrointestinal hormone secreting tumors (e.g. GEP tumors, for example vipomas, glucagonomas, insulinomas, carcinoids and the like), lymphocyte malignancies, e.g. lymphomas or leukemias, hepatocellular carcinoma as well as gastrointestinal bleeding, e.g. variceal oesophagial bleeding.

Compound A is also useful in the treatment of tumors which are somatostatin receptor positive, e.g. tumors bearing hsst1, hsst2, hsst3 and/or hsst5, as indicated in proliferation tests with various cancer cell lines bearing such somatostatin receptors.

The AR42J rat pancreatic tumor cell line is derived from an azaserine-induced exocrine pancreatic tumor (Jessop and Hay, 1980). Mycoplasma cell-free cultures are propagated in DMEM supplemented with 10 % fetal calf serum (FCS) at 5 % CO₂. Cells are grown in the absence of antibiotics or antifungal agents. Subconfluent AR42J cells are trypsinized, diluted in DMEM + 2.5 % FCS and seeded in uncoated 96-well plates. After a 48-hr incubation period (Day 0), the number of cells in a separate control plate is determined both by counting cells in a Coulter counter and by the SRB colorimetric assay. The cells are then exposed to Compound A for 2 to 5 days at various

llamado ciclo $[4-(NH_2-C_2H_4-NH-CO-O)-Pro]-Phg-DTrp-Lys-Tyr(4-Bzl)-Phe$ así como sus diastereoisómeros y sus mezclas, en forma libre ó en forma de sales (las cuales se pueden obtener con un ácido carboxílico entre otros como el succínico) ó en forma protegida (folio 108, pg1) y una composición que lo contiene (folio 110, pg15, párrafos 3 y 4), que sirve para lo mismo que la composición reclamada (folios 136-137, pg 9, 11)

La diferencia de esta solicitud y **D2** es que la composición reclamada, contiene el ácido tartárico, pero este estaba sugerido en **D2**, cuando se menciona que pueden existir sales de ácidos carboxílicos.

El hecho de incluir el ácido tartárico específicamente en las composiciones que se daban a conocer en **D2**, causa que la composición reclamada sea estable por 24 meses de 2-8° C, protegida de la luz (folio 22, pg 17, de la descripción).

El Problema Técnico Objetivo que es: como obtener una composición farmacéutica, estable, para administración parenteral la cual comprende un análogo de somatostatina de formula (II) y ácido tartárico.

D3 divulga: Soluciones acuosas estables para administración parenteral con un pH entre 3 y 5, el cual se mantiene con un sistema de buffers con mezclas apropiadas de cantidades de ácidos como el tartárico (folio 114, colum 1, renglones 56-67; colum 2, renglones 32-42).

Por tanto, la solicitud, tal como se reivindica, es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "como obtener una composición farmacéutica, estable, para administración parenteral, la cual comprende un análogo de somatostatina de formula (II) y ácido tartárico.", utilizaría el ácido tartárico sugerido en **D2** y revelado en **D3**, en las composiciones que se enseñan en **D2**, para lograr la composición objeto de esta reivindicación.

Se concluye entonces que la reivindicación 1, no tiene nivel inventivo.

Las reivindicaciones 2 -6 dependientes de la 1, que mencionan el compuesto de la composición en forma de sal aspartato, con un pH de 4 -4.5 y que utiliza un regulador de pH, no permite evidenciar alguna altura inventiva; además **D2** ya sugería composiciones con el compuesto reclamado y el hecho de establecer el rango de pH al cual un principio activo se mantiene estable, como en la solución reclamada, no le confiere ningún paso inventivo a la composición reclamada; ya que buscar condiciones específicas para obtener soluciones estables, hace parte de la rutina diaria del experto en la materia, (edición 19, tomo 2, Farmacia Remington, capítulo 86, pgs 2291-2292 y capítulo 87, pgs 2337, 2345).

Por lo tanto, se concluye que las reivindicaciones de 1 y 4-6 **no tienen Nivel Inventivo**.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO0210192	1 - 6	Nivel Inventivo
D3	US5616587	1 - 6	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante en su respuesta allega un nuevo capítulo reivindicatorio el cual acepta. Igualmente afirma que el documento D1, no le afecta el nivel inventivo al capítulo reivindicatorio. Al respecto se acepta lo mencionado por el solicitante.

Así mismo afirma que el D2 no revela ni sugiere que se pueda considerar el ácido tartárico como un excipiente.

Se aclara que D2, menciona una composición, estable, para aplicación parenteral que contiene el mismo compuesto de la composición reclamada, que sirve para lo mismo que la composición reclamada (folios 136-137, pg 9, 11); que no menciona específicamente el ácido tartárico, pero que estaba sugerido, cuando se menciona que pueden existir sales de ácidos carboxílicos (como el succínico, ácido dicarboxílico, como el tártarico). Respecto a la mayor tolerabilidad, en la descripción no existe evidencia de esa ventaja, frente composiciones similares que contengan, otro excipiente por ejemplo otro ácido de los citados en D2.

El solicitante afirma que una persona medianamente versada en la materia no habría combinado D2 con D3, ya que D3 se refiere a composiciones de Risperidona y que el pH de estas esta entre 5 y 6.

Se aclara que D3 divulga soluciones acuosas fisicoquímicamente estables, para administración parenteral (folio 114, columna 1, líneas 1-4) con un pH preferiblemente entre 3 y 5 (folio 114, columna 2, línea 33) rango en el cual esta el pH de la composición reclamada; además se utiliza un sistema de buffers como el ácido tartárico/hidróxido de sodio para obtener el pH deseado. El uso de buffers es común en la preparación de formas farmacéuticas por vía parenteral y es bien conocido por el experto en la materia.

El solicitante afirma que las anterioridades D2 y D3 "...no mencionan el problema de que la administración parenteral puede ser muy dolorosa en el sitio de la administración, en especial en la administración repetida, lo cual se soluciona mediante las composiciones parenterales que comprenden el compuesto de formula (II) y ácido tartárico que muestran propiedades particularmente interesantes, por ejemplo una buena tolerabilidad y una alta estabilidad."

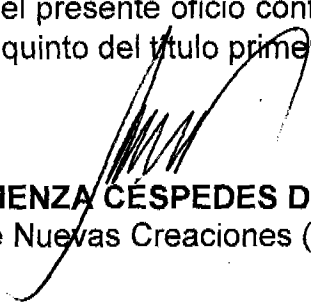
Se aclara que D2 no menciona el problema de dolor al aplicar una composición parenteral pero tampoco existe evidencia de una mayor tolerabilidad de la composición reclamada, frente composiciones similares, que contengan otro excipiente por ejemplo otro ácido de los citados en D2; y en cuanto a la " muy alta estabilidad", lo que se menciona en la descripción es dicha composición es estable por 24 meses de 2-8° C, protegida de la luz (folio 22, pg 17, descripción).

Además se aclara que, por parte del experto se deben conocer las propiedades fisico-químicas del principio activo, (como por ejemplo el pH al cual, este, es

estable en solución) que permitan ser la base para el diseño de una forma farmacéutica como la reivindicada; por lo tanto buscar condiciones específicas para obtener soluciones estables, con un principio activo como el que contiene la composición reclamada, hace parte de la rutina diaria del experto en la materia, (edición 19, tomo 2, Farmacia Remington, capítulo 86, pgs 2291-2292 y capítulo 87, pgs 2337, 2345).

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 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.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 NOV. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.3614	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202078
---------------------------------	---