SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RAD: 9-63558-A -1 **FECHA**: 2013-03-07 14:46:25
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES **EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II **FOLIOS**: 9
ACT: 519 PRESENTACION

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 9-63558-A -1
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 4642
Folios: 9

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/jp2007/074617				
Fecha de Presentación Internacional	17/12/2007				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 7 a 129	18/Junio/2009
Reivindicaciones:	Folios 130 a 136	23/Enero/2013
Prioridad:	US 60/875364	18/Diciembre/2006
	US 60/917401	11/Mayo/2007

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 2009 063558–A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Pero se aclara que la solicitud fraccionaria no está bien presentada, porque menciona una composición de liberación sostenida que tiene micropartículas que contienen un péptido activo al 15 – 35 % y un polímero de ácido láctico de PM 11.000 a 27.000 y el proceso para prepararla, que es materia que ya estaba reivindicada en la Solicitud Parental. Por tanto, se requiere al solicitante retirar esta composición y este proceso y mantener, de ser posible, tan sólo la composición y el proceso específicos que sean diferentes de la composición y del proceso de la Solicitud Parental.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y MÉTODO PARA PRODUCIRLA”

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una composición de liberación sostenida de un péptido y un método para producirla.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de liberación sostenida del péptido fisiológicamente activo en una microcápsula que contiene un polímero de ácido láctico.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/016

5. De la Solicitud de Patente

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es dado que la solicitud contiene 49, es decir más de diez (10) reivindicaciones y se pagó la tasa complementaria, se estudiarán todas las reivindicaciones presentadas porque fueron cubiertas por la tasa pagada.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 5 a 19 mencionan un producto, pero sus características son de un procedimiento. Se sugiere presentar la corrección. Es suficiente, en este caso particular, si se presenta una reivindicación independiente de producto y una reivindicación independiente de procedimiento.

La reivindicación 24 se refiere a que la composición es “fácilmente dispersable…” y la reivindicación 25 se refiere a que la composición es “estable durante…”, los cuales son resultados a alcanzar, no definen a la composición y de esta manera las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere remplazar los resultados a alcanzar por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de esos efectos.

La reivindicación 49 no es clara porque no menciona alguna característica técnica adicional. Se sugiere presentar la corrección necesaria.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Gynopharm S.A.S. y Respuesta del Examinador Técnico

La sociedad opositora afirma que la solicitud no es nueva frente al documento EP1048301 que da a conocer una composición de liberación sostenida formada por micropartículas que contienen un péptido activo en una concentración del 14 – 24 % y un polímero de ácido láctico de PM 20000, además de que da a conocer el proceso de elaboración. Además la sociedad opositora afirma que las reivindicaciones de uso no tienen aplicación industrial, de manera que no cumplen con el tercer requisito de patentabilidad según establece la Decisión 486.

Frente a estos argumentos, la solicitante sostiene que la composición de la solicitud es nueva dado que difiere de la composición que se da a conocer en el documento EP1048301 en que en ella el péptido está disperso uniformemente en la microcápsula; sostiene además que las reivindicaciones de uso no son patentables, pero la composición sí lo es y presenta una modificación al capítulo reivindicatorio de tal manera que no se observan reivindicaciones relacionadas con usos.

Esta Entidad observa que el documento EP1048301 citado por la sociedad opositora divulga una composición de liberación sostenida formada por micropartículas que contienen un péptido activo en una concentración del 14 – 24 % y un polímero de ácido láctico de PM 20000, como también da a conocer el proceso de elaboración y anula el nivel inventivo de la solicitud tal como se explica más adelante. De la misma manera, se ratifica que las reivindicaciones de uso no son patentables de acuerdo con la legislación vigente.

De acuerdo con lo expuesto, frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, los argumentos presentados por la sociedad opositora prosperan como elementos que permiten desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza y se tendrá en consideración para el examen el documento mencionado, que es el estado de la técnica más cercano al proceso reivindicado, y que ahora se llamará “documento D1”.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir el 18 de diciembre de 2006.

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

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP1048301	Sustained release compositions, process for producing the same and utilization thereof	2/Noviembre/2000
D2	US2005079224	Residual solvent extraction method and microparticles produced thereby	14/Abril/2005

El documento D1[1] divulga una composición de liberación sostenida que contiene una sal de ácido hidroxinaftóico, una sustancia biológicamente activa y un polímero biodegradable, su método de producción y una composición farmacéutica que contiene dicha composición de liberación sostenida. La composición de liberación sostenida divulgada en este documento tiene

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1048301&KC=&FT=E&locale=en_EP

microcápsulas (Párrs. [0163] y [0172] que contienen un péptido activo (Pág. 2, línea 57) en proporción del 14 al 24 % (Pág. 3, línea 9) y un polímero de ácido láctico de PM 20000 (Pág. 2, línea 55). En este documento se demostró que con un polímero de ácido láctico de PM 20000 a 50000 y con un grupo carboxílico se puede liberar el compuesto activo a velocidad constante por un largo período de tiempo (Párr. [0174]).

El documento D2[2] divulga una composición de liberación sostenida que tiene microcápsulas (Párr. [0002]) las cuales a su vez contienen un péptido activo (Párr. [0123]) al 10 % (Párrs. [0073] y [0123]) y un polímero de ácido láctico de PM 20000 (Párrs. [0089], [0097] y [0108]). Este documento da a conocer métodos para preparar microcápsulas que tienen niveles reducidos de disolvente residual. Este documento enseña que las microcápsulas se ponen en contacto con un sistema de lavado no acuoso para reducir el nivel de disolvente residual en las microcápsulas. Además, el documento da a conocer que se puede utilizar una mezcla de disolvente de endurecimiento y de disolvente de lavado para endurecer las microcápsulas en un solo paso, eliminando con ello la necesidad de una etapa de lavado post-endurecimiento.

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

Nivel Inventivo (Art18 D486)

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición de liberación sostenida en donde una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua es dispersado en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico … en donde la sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35 % (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales , el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es aproximadamente de 11.000 a aproximadamente 27.000, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y representa DLeu, Dala, DTrp, DSer, (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C_2H_5 o una sal del mismo."* (Fl. 130).

Tabla 1

Características esenciales	**D1**	**D2**
Reiv 1		
Composición de liberación sostenida	Composición de liberación sostenida	Composición de liberación sostenida
Micropartícula	Micropartícula Párrs. [0163] y [0172]	Micropartícula Párr. [0002]
Péptido activo 15 – 35 %	Péptido activo Pág. 2, línea 57 14 – 24 % Pág. 3, línea 9	Péptido activo Párr. [0123] 10 % Párrs. [0073], [0123]
Polímero de ác. Láctico PM 11000 – 27000	Polímero de ác. Láctico PM 20000 Pág. 2, línea 55	Polímero de ác. Láctico PM 20000 Párrs. [0089], [0097] y [0108]
Péptido activo es 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z	Péptido activo es 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z	Péptido activo es 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
	Pág. 2, línea 57 a Pág. 3, línea 9	Párrs. [0073] y [0123]

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una composición de liberación sostenida que tiene micropartículas (Párr. [0002]) las cuales a su vez contienen un péptido

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050414&CC=US&NR=2005079224A1&KC=A1

activo (Párr. [0123]) al 10 % (Párrs. [0073] y [0123]) y un polímero de ácido láctico de PM 20.000 (Párrs. [0089], [0097] y [0108]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición del documento D2 consiste en el rango de contenido de péptido activo (15 al 35 %) y en el rango de PM del polímero de ácido láctico (11000 a 27000).

No hay evidencia de que el incluir un contenido de péptido activo del 15 al 35 % y un polímero de ácido láctico de PM 11.000 a 27.000 proporcione una composición con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición conocida en el documento D2 para proporcionar otra composición alternativa?

El documento D1 divulga una composición de liberación sostenida que tiene micropartículas (Párrs. [0163] y [0172] que contienen un péptido activo (Pág. 2, línea 57) en proporción del 14 al 24 % (Pág. 3, línea 9) y un polímero de ácido láctico de PM 20.000 (Pág. 2, línea 55). En este documento se demostró que con un polímero de ácido láctico de PM 20.000 a 50.000 y con un grupo carboxílico se puede liberar el compuesto activo a velocidad constante por un largo período de tiempo (Párr. [0174]).

La descripción presenta que, 6 meses después de la administración de la composición de esta solicitud al paciente, la concentración en suero es: 0,39, 0,84 o 0,35 ng/mL. Considerando que 6 meses después de la administración de la composición del documento D1 al paciente, la concentración en suero es: 1,46 ng/mL; se infiere que composición del estado de la técnica es superior a la composición de esta solicitud.

De otro lado, la tabla siguiente resume los resultados presentados en la descripción y en el estudio adjunto al último memorial presentado (junto con la solicitud parental) por la solicitante:

Tabla 2

	Ac esteárico	AcO- leupr	Polím ác láctico	AUC i	AUC 1 mes	AUC 24 h	AUC 2 meses
1	no	1	4	4	23		
c1	no	1	8	5	3		
c4	no	2	10	1	2		
c5	no	1	5				
c6	no	1	5	2	2		
D1Ej. 13	OH naftóico	22	89			6,1 ng/ml	0,7 ng/ml
8	si	1	5				
10	si	1	4				
19	si	34	109	4	15		
20	si	30	113	2	7	2,1 ng/ml	1,6 ng/ml
21	si	23	80	4	20		

Examinando estos resultados en su conjunto, se observa que:

(a) La concentración sanguínea de compuesto activo lograda por las composiciones que contienen ácido esteárico es igual que la lograda por las que no contienen ácido esteárico.
(b) Las composiciones que no contienen ácido esteárico (Ej. 1) también pueden lograr alta concentración sanguínea de compuesto activo después de 1 mes de haber sido administradas (AUC bajo la curva=23). Y las composiciones que

contienen ácido esteárico (Ej. 20) también pueden lograr baja concentración sanguínea de compuesto activo después de 1 mes de haber sido administradas (AUC bajo la curva=7).

(c) Ahora bien la comparación, del Ej. 13 del documento D1 con el Ej. 20 de la solicitud, presenta que la composición que contiene menos polímero de ácido láctico (el Ej. 13 del documento D1 contiene 89 g) libera más compuesto activo durante las 24 primeras horas de haber sido administrada que la composición que contiene más polímero de ácido láctico (el Ej. 20 de la solicitud contiene 113 g).

(d) De la misma manera, se observa que la composición que contiene más polímero de ácido láctico (el Ej. 20 de la solicitud contiene 113 g) libera el compuesto activo de manera más constante que la composición que contiene menos polímero de ácido láctico (el Ej. 13 del documento D1 contiene 89 g).

Es claro entonces, que la liberación de compuesto activo y por tanto la concentración sanguínea lograda por las composiciones de la solicitud no depende del contenido de ácido esteárico sino del contenido de polímero de ácido láctico. La cual no es sorprendente para la persona versada dado que una composición que contiene menos polímero de liberación controlada libera más compuesto activo porque no hay suficiente polímero para retener al compuesto activo y que una composición que contiene más polímero de liberación controlada libera menos compuesto activo porque un alto contenido de polímero puede retener una proporción más alta de compuesto activo y como consecuencia el compuesto activo será liberado de manera más lenta y constante.

Por lo tanto, no hay evidencia de que el incluir un contenido de péptido activo del 15 al 35 % y un polímero de ácido láctico de PM 11000 a 27000 proporcione una composición con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.

En consecuencia, la persona versada incluiría un contenido de péptido activo del 15 al 35 %, un polímero de ácido láctico de PM 11000 a 27000 y un ácido graso (tal como se menciona en las reivindicaciones 20 y 21) según enseña el documento D1, dentro de la composición que se da a conocer en el documento D2, logrando así la composición alternativa reivindicada. Por lo cual la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y en consecuencia no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 37 y 49 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

En el presente caso, el procedimiento reclamado en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 38 se refiere a: *“Un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida de una microcápsula que contiene una sustancia fisiológicamente activa del 15 al 35 % en peso…, que comprende los pasos de: (i) la disolución de un polímero de ácido láctico o una de sus sales en un primer solvente volátil inmiscible en agua para preparar una primera solución, (ii) la disolución de la sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido fisiológicamente activo soluble en agua en un segundo solvente miscible en agua, para preparar una segunda solución, (iii) la mezcla dela primera solución resultante y la segunda solución resultante para preparar una tercera solución en la cual el polímero de ácido láctico o su sal y la sustancia fisiológicamente activa se disuelven uniformemente, (iv) la dispersión de la tercera solución en una cuarta solución compuesta por una solución acuosa de un tensioactivo para preparar una emulsión aceite/agua, y (v) eliminación del primer solvente y del segundo solvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua (in-water drying method) a una*

temperatura controlada aproximadamente de 15 a aproximadamente 35 °C, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y representa DLeu, Dala, DTrp, DSer, (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C_2H_5 o una sal del mismo" (Fls. 134 y 135).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 38, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	**D1**	**D2**
Reiv 38		
Procedimiento	Procedimiento	Procedimiento
Primera solución: Disolver polímero de ácido láctico/primer solvente	Primera solución: Disolver polímero de ácido láctico/primer solvente	Primera solución: Disolver polímero de ácido láctico/primer solvente
Segunda solución: Disolver péptido activo /segundo solvente	Segunda solución: Disolver péptido activo /segundo solvente	Segunda solución: Disolver péptido activo /segundo solvente
Tercera solución: Mezclar las 2 soluciones anteriores	Tercera solución: Mezclar las 2 soluciones anteriores	Tercera solución: Mezclar las 2 soluciones anteriores
Formar emulsión o/w: Dispersar la tercera solución con una solución de tensioactivo/agua	Formar emulsión o/w: Dispersar la tercera solución con una solución de tensioactivo/agua	Formar emulsión o/w: Dispersar la tercera solución con una solución de tensioactivo/agua
Eliminar primer y segundo solventes T° = 15 – 35 °C	Eliminar primer y segundo solventes T° = 15 – 35 °C	Eliminar primer y segundo solventes T° = 10 – 26 °C
	Págs. 11 y 12	Reiv 1 a 22
Péptido activo es 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	Péptido activo es 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5	Péptido activo es 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5
	Pág. 2, línea 57 a Pág. 3, línea 9	Párrs. [0073] y [0123]

El documento D2, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 38, divulga un procedimiento para preparar una composición en forma de microcápsula de liberación sostenida que contiene el péptido 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 que es fisiológicamente activo (Párrs. [0073] y [0123]), procedimiento que consiste en (1) preparar una primera solución disolviendo un polímero de ácido láctico en un primer solvente, (2) preparar una segunda solución disolviendo el péptido activo en un segundo solvente, (3) preparar una tercera solución mezclando las 2 soluciones anteriores, (4) formar una emulsión o/w dispersando la tercera solución con una solución de tensioactivo en agua y (5) eliminar el primer y el segundo solventes aplicando una temperatura de 10 a 26 °C (reivindicaciones 1 a 22).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 38, y el procedimiento del documento D2 consiste en que se eliminan los solventes a un rango de temperatura de 15 a 35 °C.

No hay evidencia de que el incluir ácido esteárico proporcione un procedimiento con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar el procedimiento conocido en el documento

D2 para proporcionar otro procedimiento alternativo?

El documento D1 divulga un procedimiento para preparar una composición en forma de microcápsula de liberación sostenida que contiene el péptido 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C_2H_5 que es fisiológicamente activo (Pág. 2, línea 57 a Pág. 3, línea 9), procedimiento que consiste en (1) preparar una primera solución disolviendo un polímero de ácido láctico en un primer solvente, (2) preparar una segunda solución disolviendo el péptido activo en un segundo solvente, (3) preparar una tercera solución mezclando las 2 soluciones anteriores, (4) agregar otro ácido a cualquiera de las 3 soluciones anteriores, (5) formar una emulsión o/w dispersando la tercera solución con una solución de tensioactivo en agua y (6) eliminar el primer y el segundo solventes aplicando una temperatura de 15 a 35 °C (Págs. 11 y 12).

Por lo tanto, considerando que el procedimiento de la solicitud no proporciona algún efecto técnico sorprendente, la persona versada eliminaría los solventes a un rango de temperatura de 15 a 35 °C según enseña el documento D1, en el procedimiento que se da a conocer en el documento D2, logrando así el procedimiento alternativo reivindicado. Por lo cual la reivindicación 38 de la solicitud se considera obvia y en consecuencia no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 39 a 48 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1048301	1 – 49	Nivel Inventivo
D2	US2005079224	1 – 49	Nivel Inventivo

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 2013-03-12

Elaboró: Olga Rosa Gonzalez Fonseca
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon