

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-063558-A-00009-0000

Señor Superintendente
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Fecha: 2014-01-03 16:10:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Follos: 90

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 412

Referencia Expediente No. 09063558 A
Asunto Solicitud de patente para
**UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE
COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO
SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA
MICROCÁPSULA**
Solicitante **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**
Fecha de solicitud 18 de junio de 2009

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED** solicitante de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. **66153** del 18 de noviembre de 2013, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA**" a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax In U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729./ 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACIÓN

La Resolución No. **66153** del 18 de noviembre de 2013, fue notificada el veintiséis (26) de diciembre de dos mil trece (2013), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el tres (3) de enero de dos mil catorce (2014). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISIÓN RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención **"UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA"**

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "(...) CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N°. 09-063558-A-00003-0000 del 24 de julio de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 14 que remplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486."

3.2.2 "(...)QUINTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-063558-A-00005-0000 del 14 de agosto de 2013, presentó división de la solicitud originalmente presentada, referenciada con el número 13-193796-00000-0000.

SEXTO: Que en este caso la división de la solicitud propuesta no procede comoquiera que la solicitud fraccionaria contiene la misma materia de la solicitud parental, por lo que no requiere un nuevo estudio de patentabilidad ya que no corresponde a un concepto inventivo diferente al estudiado.

SÉPTIMO: Que por lo anteriormente señalado resulta procedente rechazar la división de la solicitud propuesta 13-193796-00000-0000, teniendo en cuenta que es contraria a la norma aplicable."

3.2.3 "(...) 9.1. Oposición presentada

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'.

3.2.4 "9.3. 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP1048301	"Sustained release compositions, process for producing	2/Noviembre/2000
D2	US2005079224	"Residual solvent extraction method and microparticles	14/Abril/2005

El documento D1 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 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 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 [01081]). 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".

3.2.5 "9.4. Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

En el presente caso, 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 o una de sus sales, en donde la sustancia

CAVELIER

A B O G A D O S

fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de /5 a 35 96 (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, e/ peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 19.000 a 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, DTrp, DSer (tBu), D2Nal o DHis (ImBzl) y Z representa NH-C31, o una sal del mismo, la composición de liberación sostenida que contiene además ácido esteárico" (Pág. 5 Rad. N°. 09-063558-A-00003-0000).

La tabla 1, en la página siguiente, presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica.

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Reiv 1		
Composición de liberación sostenida	Composición de liberación sostenida	Composición de liberación sostenida
Microcápsula	Microcápsula	Microcápsula
	Párrs. [0163] y 101721	Párr. [0117]
Péptido activo.	Péptido activo	Péptido activo
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu- Arg-Pro-Z	5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu- Arg-Pro-Z	piro-Gru-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z
donde	donde	donde
Y = DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl)	Y = DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis(ImBzl)	Y = D-Ser(But)
Z= NH-C2 H 5	Z= NHC2H5	Z = Azgly-NI-12
15 - 35%	14 - 24%	10%
	Pág. 2, línea 57 y Pág. 3	Párrs. [0073] y [0123]
Polímero de ácido láctico	Polímero de ácido láctico	Polímero de ácido láctico
PM 19000 - 27000	PM 20000	PM 20000
	Pág. 2, línea 55	Párrs. [0089], [0097] y (0108]
Acido esteárico	Otro ácido carboxílico (Párr. [0174])	No menciona

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 microcápsulas (Párr. 10002]) las cuales a su vez contienen un péptido activo (por ejemplo goserelina, que tiene la estructura: piro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, donde Y = D-Ser(But) y Z = Azgly-NH₂ al 10 % (Párrs. [0073], [0080] y [0123]) y un polímero de ácido láctico de PM 20000 (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 %), en el rango de PM del polímero de ácido láctico (19000 a 27000) y en que contiene ácido esteárico.

No hay evidencia de que el incluir un contenido más alto de péptido activo (del 15 al 35 %), un polímero de ácido láctico de PM más alto (>20000 a 27000) y ácido esteárico 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 divulgada en el documento D2 para proporcionar otra composición alternativa.

El documento D1 divulga una composición de liberación sostenida que tiene microcápsulas (Párrs. [0163] y [0172] que contienen un péptido activo de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y es DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis (ImBz1) y Z es NH-C₂H₅ (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]).

7

CAVELIER

A B O G A D O S

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, después de 6 meses de la administración de la composición del documento D1 al paciente, se logra concentración en suero de 1,46 ng/mL; se infiere que la composición del estado de la técnica es superior a la composición de esta solicitud porque logra una concentración sanguínea más alta al cabo de 6 meses.

De otro lado, la tabla siguiente resume los resultados presentados en la descripción y en el estudio adjunto al memorial presentado por la solicitante:

	Ac esteárico	Ac0- leupr	Polimac láctico		AUC 24h	AUC 1 mes	AUC 6 meses
			%	PESO MOLEC			
c4	no	17,9	10	21700	0,67	1,71	1,02
c 6	no	20,3	5	21700	1,56	2,30	1,17
D1, Ej. 13	OH	22,3	89	10100	6,10		
1	no	18,0	4	14300		23,00	
19	si	21,0	109	21800	3,48	15,01	0,39
20	si	19,0	113	21800	1,95	7,06	0,84
21	si	19,4	80	26100	4,43	19,77	0,35

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 4 partes de polímero por 1 de activo) libera más compuesto activo, es decir 6,10 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 5,9 partes de polímero por 1 de activo), es decir 1,95.

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

e) Al cabo de 6 meses la concentración sanguínea de compuesto activo lograda por las composiciones que no contienen ácido esteárico es más alta que la lograda por las que sí contienen.

Es claro entonces, que la liberación del compuesto activo (el péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z en donde, Y es DLeu, DAla, DTrp, DSer(tBu), D2Nal o DHis (ImBzI) y Z es NH-C21-1,), y por tanto su 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 más alto de péptido activo (del 15 al 35 %), un polímero de ácido láctico de PM más alto (> 20000 a 27000) y ácido esteárico proporcione una composición con algún efecto técnico sorprendente para la persona versada.

En consecuencia, la persona versada incluiría un contenido más alto de péptido activo (del 15 al 35 %), un polímero de ácido láctico de PM más alto (> 20000 a 27000) y un compuesto que contenga un grupo carboxilo (tal como lo es el ácido esteárico) 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 14 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Se reitera a la solicitante que se aceptó para examen el nuevo capítulo reivindicatorio presentado en el escrito radicado bajo el N°. 09-063558-A-00003-0000 y el examen confirmó la falta de nivel inventivo, según se había comunicado previamente mediante el requerimiento presentado de acuerdo con el Artículo 45.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante y de acuerdo con el examen presentado, el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo porque el hecho de que la composición de liberación sostenida alcance una concentración sanguínea baja del compuesto activo durante las 24 primeras horas después de haber sido administrada (porque se evita el "estallido inicial" o liberación inmediata excesiva), como bien sabe y entiende la persona versada, no

es sorprendente porque este es, como enseña el documento D1, el efecto que logra la presencia de los polímeros de liberación sostenida (tal como lo es el polímero de ácido láctico que contiene la composición de la solicitud) en una composición. Por tanto se reitera que el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo.

Con respecto al argumento de la solicitante según el cual los Ejemplos 19 a 21 (que, afirma, contienen esteárico ácido) logran AUC (en 24 horas a 1 mes después de la administración), mayor que la que logran los Ejemplos Comparativos 4 y 6 (que, afirma, no contienen ácido esteárico), esta Oficina considera que en realidad la mayor liberación sostenida lograda por los Ejemplos 19, 20 y 21 se debe a que tales composiciones contienen más polímero de liberación sostenida (polímero de ácido láctico) que las composiciones de los Ejemplos Comparativos 4 y 6; dado que la cantidad de compuesto activo liberado y, en consecuencia, la concentración sanguínea lograda dependen de la cantidad de polímero de liberación sostenida, lo cual no es sorprendente para la persona versada en la materia dado que una composición que contiene menos polímero de liberación sostenida libera más compuesto activo porque no hay suficiente polímero para retener al compuesto activo y que una composición que contiene más polímero de liberación sostenida libera menos compuesto activo porque un alto contenido de polímero de liberación sostenida puede retener una proporción más alta de compuesto activo y como consecuencia el compuesto activo será liberado de manera más lenta y constante”.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

- 4.1 Revocar la Resolución No. **66153** del 18 de noviembre de 2013.

- 4.2 Conceder el privilegio de patente de invención para **"UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA"** a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la conclusión de que la invención carece de nivel inventivo frente a los documentos D1 y D2 no corresponde a los hechos del caso.

5.1 De lo establecido por la Normatividad Andina en relación al nivel inventivo

El Tribunal Andino de Justicia se refiere a la forma de evaluar Nivel Inventivo en la Interpretación Prejudicial 36-IP-2010 en los siguientes términos:

(...)Del nivel inventivo:

"De conformidad con el artículo 18 de la Decisión 486, una invención goza de nivel inventivo al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio normalmente versada en el asunto técnico correspondiente.

"Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención". (Proceso N° 12-IP-98. Interpretación prejudicial de 20 de mayo de 1998, publicada en Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 428, de 16 de abril de 1999).

Ahora bien, para los efectos del artículo 18 de la Decisión 486 resulta pertinente definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" y, en consecuencia, determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es *"que se encuentra o pone delante de los ojos; muy claro o que no tiene dificultad*. Mientras que lo evidente *"certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar"*^[1]. Como se deduce, algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la

^[1] **DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA**. Vigésima Segunda Edición. Madrid – España. 2001. "DEFINICIONES DE EVIDENTE, EVIDENCIA Y OBVIO". Págs. 686 y 1089.

técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado, sino que signifique un avance o salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica.

(...)

El Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, determina ciertos criterios para determinar el nivel inventivo que es importante transcribir:

"Se considera el nivel inventivo como un proceso creativo cuyos resultados no se deducen del estado de la técnica en forma evidente para un técnico con conocimientos medios en la materia, en la fecha de presentación de la solicitud o de la prioridad reconocida.

La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué "cantidad" de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias.

El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica."

5.2 De lo establecido por Su Despacho en relación con la evaluación de la Altura Inventiva de una solicitud.

Su Despacho se ha pronunciado en diversas oportunidades sobre la forma de llevar a cabo el análisis de nivel inventivo, de acuerdo con las directrices dadas por el Tribunal Andino, y

sintetiza dichos procedimientos en el "Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad":

Método "problema-solución"

Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva ("hindsight" ó "a posteriori"), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método "problema-solución". Este consta de las siguientes etapas:

- *Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada*

El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.

- *Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano*

Comparar las características técnicas esenciales de la invención, con las del estado de la técnica cercano, mediante una matriz (...)

(...)- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

El examinador debe re plantear el problema técnico, que la solicitud había mencionado inicialmente, a la luz del informe de búsqueda. El problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: "¿cómo modificar ó adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?" La definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos

concretos del estado de la técnica y en los resultados logrados por la invención. La expresión "problema técnico objetivo" deberá interpretarse en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares.

- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.

5.3 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple no sólo con el requerimiento de novedad sino también con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

Sobre D1

Queremos llamar la atención que D1 no revela ninguna de las características técnicas ni, evidentemente, los efectos técnicos logrados en esta invención. La declaración del Dr. Saito que anexamos permite corroborar lo aquí dicho.

Sobre D2

En primer lugar, queremos indicar nuevamente que el estado del arte más cercano, D2, no relaciona absolutamente nada sobre un ingrediente esencial de la invención, el ácido esteárico.

La composición de liberación sostenida de la invención reclamada que contiene ácido esteárico muestra excelentes ventajas comparada con la composición que suprime la explosión inicial (liberación excesiva) de leuprolina (el compuesto representado en la fórmula 1), dentro de un día después de la administración, como también que la composición puede estabilizar el nivel de leuprolina en la sangre del paciente en un período de un día hasta cerca de un mes después de la administración (ver páginas 62 y 63). Estas extraordinarias ventajas están soportadas por el ejemplo experimental 10 de la presente solicitud como también en los resultados del experimento que se entregaron a Su Despacho en el memorial del 24 de julio de 2013.

Por otra parte, D2 está directamente relacionado con el suministro de "micropartículas con un nivel reducido de solvente residual" (ver párrafos 0002 y 0070). Este objetivo o problema a ser solucionado por la invención de D2, es completamente diferente al de la invención reivindicada en la presente solicitud. Ni el ácido esteárico ni la leuprorelina, que son los componentes esenciales de la presente invención, son descritos por D2.

Por consiguiente, la invención reclamada es totalmente diferente de D2 en todos los aspectos, incluyendo los elementos constitutivos, ventajas técnicas y problema a ser solucionado por la invención. Por consiguiente es claro que la invención reivindicada no es obvia partiendo del documento D2.

Nivel inventivo

Queremos llamar la atención que el Examinador establece que "el objeto de la solicitud no tiene nivel inventivo porque el hecho de que la composición de liberación sostenida

alcance una concentración sanguínea baja del compuesto activo durante las 24 primeras horas después de haber sido administrada no es sorprendente". Sin embargo, queremos llamar la atención que el efecto deseado que debe ser tenido en cuenta es la supresión del "estallido inicial" (liberación excesiva) del compuesto activo "durante las primeras 24 horas después de haber sido administrada", como se describe en la página 62 de la descripción que soporta el nivel inventivo de la invención reclamada. En efecto los ejemplos experimentales 2 y 3 de D1 emplean "la tasa de retención de sustancia bioactiva" como la base del efecto de supresión de la explosión inicial superior de D1. Es evidente que el hecho señalado por el examinador no es más que el sustento de la actividad inventiva de la invención reclamada y nunca de la negación de la misma por altura inventiva.

El examinador argumenta 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", y señala AUC superiores (en 24 horas a 1 mes después de la administración) de los Ejemplos 19, 20 y 21 en relación a las composiciones de los Ejemplos Comparativos 4 y 6, lo que es evidente para una persona versada en la materia. Sin embargo, la opinión del examinador no tiene sustento ni lógica alguna como se explica a continuación:

Cuando el examinador desea discutir técnicamente la relación entre el polímero y el compuesto activo, él debe tomar en cuenta la proporción de la cantidad real de los ingredientes empleados. En consecuencia:

1) Las proporciones de cantidad del polímero y el ingrediente activo en el ejemplo 13 de D1 y el ejemplo 20 de la presente solicitud son " $4=89.2$ (polímero)/ 22.3 (compuesto activo)" y " $3.78=113.28$ (polímero)/ 30 (compuesto activo)", respectivamente. Entonces, de acuerdo a la opinión del examinador, el compuesto activo debe ser liberado más lentamente y constantemente en el ejemplo 13 de D1 (la cantidad usada del polímero

relativo a la cantidad del compuesto activo es más grande) cuando se compara con el ejemplo 20 de la presente solicitud, lo cual resulta no ser cierto.

Los resultados del experimento que se entregaron a Su Despacho el 24 de julio de 2013 muestran que comparado con el ejemplo 13 de D1, el ejemplo 20 de la presente solicitud suministra una baja cantidad de concentraciones de suero a un tiempo posterior a una hora de administración, y que existe una alta concentración de suero 8 semanas después de la administración. Los resultados son completamente opuestos a la opinión del examinador y claramente muestran que la opinión del examinador es incorrecta.

2) Los datos de la tabla 5 de la descripción de la presente solicitud y la información acerca del "ácido esteárico", "proporción de polímero/compuesto activo" y orden de "liberación lenta y constante" son resumidas en la siguiente tabla:

	Ácido esteárico	Proporción de "polímero/ Compuesto activo"	Orden de "liberación lenta y constante" de acuerdo con la opinión del examinador	desde 24 horas hasta un mes después de la administración AUC [ng semana/ml]	Orden de "liberación lenta y constante" actual
Ejemplo comparativo 4	No	4 (=9.6g/2.4g)	No. 1	1,71	No. 5
Ejemplo comparativo 6	No	3.44 (=4.65g/1.35g)	No. 4	2,30	No. 4
Ejemplo 19	Sí	3.22 (=108.68g/33.75g)	No. 5	15,01	No. 2
Ejemplo 20	Sí	3.78 (=113.28g/30g)	No. 2	7,06	No. 3
Ejemplo 21	Sí	3.54 (=89.24g/22.68g)	No. 3	19,77	No. 1

De acuerdo con la opinión del examinador, el orden de 'liberación lenta y constante' del ejemplo comparativo 4 donde el polímero es empleado en proporciones altas del polímero en relación al compuesto activo debe ser No. 1, cuando en realidad es No. 5. Adicionalmente, los ejemplos diferentes al ejemplo 4 también muestran que el orden de

'liberación lenta y constante' seguido de acuerdo con la opinión del examinador es inconsistente con el orden actual. Esto indica claramente que la opinión del examinador es incorrecta.

3) Aún si la relación de la cantidad de polímero y compuesto activo empleado no fuera tomada en cuenta, la opinión del examinador es también incorrecta e ilógica como se demostrará a continuación.

Las cantidades empleadas de polímero en los ejemplos 10 y 11 de D1 son 3.85 g y 4.619 g respectivamente. De acuerdo con la opinión del examinador, el ejemplo 11 (donde una gran cantidad de polímero es empleado) debe liberarse el principio activo más lenta y constantemente. Sin embargo, debe notarse que, como se ve en la tabla 3 del ejemplo experimental 3 de D1, las velocidades de retención (2 semanas) de los compuestos activos son 80,4% (ejemplo 10) y 37,5% (ejemplo 11) respectivamente. En consecuencia, los resultados muestran que el ejemplo 10 (donde la cantidad empleada del polímero es pequeña) libera el principio activo más lenta y constantemente. Algo totalmente opuesto a la opinión del examinador y claramente muestra que la opinión del examinador es incorrecta.

Queremos llamar la atención que el examinador no ofrece ninguna argumentación válida que refute los argumentos presentados a esa oficina durante el trámite de la solicitud. Por consiguiente, la Resolución 66153 debe ser desestimada por no tener soporte.

Queremos llamar la atención que la Jurisprudencia es muy clara en determinar que el examinador debe probar la falta de altura inventiva y no basarse en opiniones personales. (Tribunal Andino, Interpretación Prejudicial 36-IP-2010, citado antes). En el presente caso, es evidente que la argumentación de la Resolución 66153 no está sustentada ni prueba la falta de altura inventiva. Al contrario, le da la razón al solicitante en relación a la existencia de altura inventiva. Aún más, lo establecido en dicha resolución corresponde más a un parecer personal que a una demostración de una falta de un requisito de patentabilidad.

Por consiguiente, a la presente solicitud debe concedérsele el privilegio solicitado pues reúne los requisitos para que así sea.

En consecuencia, no existe nada que permita a la persona versada en la materia considerar la combinación de D1 y D2 para llegar a lo aquí reivindicado.

En consecuencia, la presente solicitud presenta novedad y nivel inventivo sobre todos los antecedentes señalados.

5.4 Otros elementos que sustentan el nivel inventivo de la presente solicitud.

Si bien aceptamos que cada país es autónomo en conceder o negar un privilegio de patentes, también es cierto que los criterios que se siguen para su evaluación son prácticamente universales. Es así como en diversos países se ha concedido el privilegio de patente para la presente solicitud de patente. Por ejemplo,

- 1) Perú ha concedido el privilegio a la presente solicitud de patente.
- 2) Chile ha concedido el privilegio a la presente solicitud de patente.
- 3) Australia ha concedido el privilegio a la presente solicitud de patente.
- 4) Eurasia ha concedido el privilegio a la presente solicitud de patente.
- 5) Japón ha concedido el privilegio a la presente solicitud de patente.

Queremos llamar la atención que ninguno de las patentes concedidas cita el documento D2 como anterioridad. Esto es, como se explicó antes, debido a que dicho documento no tiene nada que ver con la materia aquí reivindicada.

Además de lo anterior, anexamos una declaración preparada por el inventor Dr. Saito, que muestran aún más datos experimentales que demuestran la altura inventiva de la presente solicitud de patente.

5.5 Conclusión

Ni el documento D1, el documento D2 o su combinación, resultan ser anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo. Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por otras oficinas de patentes del mundo, las cuales han otorgado patentes para invenciones equivalentes.

Además, consideramos que el examinador que realizó la Resolución 66153 se equivocó en su conclusión, ya que en la argumentación le da la razón al solicitante.

Por todo lo anterior, consideramos que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad exigidos por la legislación actual.

5.6. En cuanto al rechazo de la solicitud divisional:

5.6.1 Tal y como afirma el Despacho del Señor Superintendente, el día 14 de agosto de 2013 presenté a nombre de la sociedad **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**, respuesta al oficio 4642 del 12 de marzo de 2013.

5.6.2 En esta misma fecha presenté, junto con el recurso de reposición, una solicitud divisional a la cual le fue otorgado el número de expediente **13-193796**.

5.6.3 Tal y como podrá corroborar este Despacho de acuerdo con una revisión de las piezas procesales que obran en el expediente **13-193796**, el Señor Superintendente de

Industria y Comercio profirió allí la Resolución No. 66560 del 18 de noviembre de 2013, por medio de la cual resolvió, rechazar la división de solicitud propuesta en relación con la solicitud número 13-193796 por las razones expuestas en la parte considerativa.

5.6.4 La Resolución No. 66153 del 18 de noviembre de 2013 fue notificada por fijación en el Listado Único del 26 de diciembre de 2013.

5.6.5 El día de hoy, 3 de enero de 2014, estando dentro del término legal correspondiente, estoy presentado recurso de reposición en contra de la Resolución No. 66153 del 18 de noviembre de 2013 proferida en el expediente **13-193796**.

5.6.6 Los anteriores hechos permiten evidenciar sin lugar a dudas, que la decisión de rechazar la solicitud divisional que fue presentada a nombre de mi representada el 14 de agosto de 2013 en el expediente de la referencia, es abiertamente ilegal.

En efecto, se está profiriendo una nueva decisión, en un expediente diferente de aquel en que se está tramitando la solicitud divisional, en el cual ya se había proferido una decisión que está siendo objeto de recurso; en otras palabras, se han emitido dos decisiones sobre el mismo asunto en expedientes diferentes.

5.6.7 En efecto, al haber sido asignado un número de expediente diferente para el trámite de la solicitud divisional, esto es el No. **13-193796**, esta situación trae como consecuencia jurídica que el asunto deba seguir su propio trámite y por ende ser decidido en forma autónoma e independiente, como de hecho ya se ha presentado.

5.6.8 Así las cosas, es ostensible la violación del derecho al debido proceso de mi representada por la Resolución No. 66153 al disponer en su Artículo Sexto "Rechazar la solicitud divisional con número de radicación No. 13-193796-00000-0000", toda vez que es evidente que no se están observando "la plenitud de las formas propias de cada juicio" tal

y como dispone el artículo 29 de la Constitución Política, lo que permite demostrar la ilegalidad de la decisión tomada en la Resolución objeto de la presente impugnación.

VI. MODIFICACIÓN DE UNA SOLICITUD EN TRÁMITE

6.1 La Decisión 486 en su artículo 34 establece que: "El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial".

6.2 Para hacer más clara la solicitud de patente, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio donde las modificaciones efectuadas son:

6.2.1 En la reivindicación 1 la frase "un polímero de ácido láctico" ha sido modificada por "ácido poliláctico", el cual se encontraba en la reivindicación 7. De la misma forma, las reivindicaciones dependientes han sido modificadas.

6.2.2 En la reivindicación 1, el péptido ha sido restringido al indicado en la reivindicación estudiada 2

6.2.3 En la reivindicación 1 se ha suprimido la frase "comprendiendo un péptido activo fisiológicamente soluble en agua"

6.2.4 Las reivindicaciones estudiadas 7, 9 y 10 han sido eliminadas

De acuerdo a lo anterior, solicito gentilmente se acepte este nuevo capítulo reivindicatorio teniendo en cuenta que me encuentro dentro del tiempo indicado en la legislación vigente y que la materia a proteger se encuentra totalmente contenida en la solicitud inicial. En consecuencia, se cumplen todos los requisitos para que sea aceptada esta modificación.

VII. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

7.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. **66153** del 18 de noviembre de 2013, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

7.2 Que se otorgue el privilegio de patente de invención para:

**"UNA COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA QUE COMPRENDE UN
PÉPTIDO FISIOLÓGICAMENTE ACTIVO SOLUBLE EN AGUA DISPERSADO
UNIFORMEMENTE EN UNA MICROCÁPSULA"**

a favor de **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.**

VIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN

El nombre y la dirección del solicitante recurrente son los siguientes:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

1-1, Doschomachi 4-chome

Chuo-ku

Osaka-shi,

Osaka

Japón

IX. ANEXOS

9.1 Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones.

9.2 Documento por el que se concede el privilegio de patente en Perú.

9.3 Documento por el que se concede el privilegio de patente en Chile.

- 9.4 Portada del documento concedido en Eurasia.
- 9.5 Portada del documento concedido en Japón.
- 9.6 Portada del documento concedido en Australia.
- 9.7 Declaración del doctor Kazuhiro Saito
- 9.8 Formulario de modificaciones en solicitud pendiente.
- 9.9 Recibo por concepto de presentación de modificaciones a las reivindicaciones.

X. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

 COLO-14656-0841-101-2
RBL\RBL\ID-257926\WPC14656
No. M-2013-257926\RBL

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japón.	Osaka
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 09.063.558 A

Aparece

Debe ser

Modificación:



Modificación al capítulo reivindicatorio.

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.



Modificación al capítulo descriptivo.



Modificación al resumen.



Modificación a los dibujos.

5. Anexos

Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación por \$128.000.



Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia De Paez</i>
C.C: 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

RBL/NCA/ID-AF257993/WPC14656

REIVINDICACIONES

- 1.** Una composición de liberación sostenida en donde una sustancia fisiológicamente activa es dispersado en forma sustancialmente uniforme en una microcápsula compuesta por un ácido poliláctico o una de sus sales, 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 ácido poliláctico es de 19.000 a 27.000, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula: 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ o una sal del mismo, la composición de liberación sostenida que contiene además ácido esteárico.
- 2.** La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula:
5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅
o uno de sus acetatos.
- 3.** La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el contenido de la sustancia fisiológicamente activa contenida es de 17 a 26% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales.
- 4.** La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la relación entre dicho ácido esteárico y las microcápsulas totales es de 0,01 a 50% en peso.
- 5.** La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que la cantidad de dicho ácido esteárico a ser agregada es de 0,1 a 10 moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o su sal.
- 6.** La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido poliláctico está caracterizado porque la relación entre el peso molecular promedio en peso (Mp) y el peso molecular promedio en número (Mn) es más de 1,5.

7. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada en que el ácido poliláctico es ácido poli-DL-láctico.
8. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido poliláctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 5.000 o menos, cuyo contenido es de 5,0% en peso o menos.
9. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido poliláctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 3.000 o menos, cuyo contenido es de 1,5% en peso o menos.
10. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ácido poliláctico es un polímero que contiene un polímero que tiene un peso molecular de 1.000 o menos, cuyo contenido es de 0,1% en peso o menos.
11. La composición de liberación sostenida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el peso molecular promedio en peso (Mp) del ácido poliláctico es de 19.500 a 26.500.



PERÚ

Presidencia
del Consejo de Ministros

INDIA. CP

DIRECCION DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGIAS
Comisión de Invenciones y
Nuevas Tecnologías

EXPEDIENTE N° 000035-2008/OIN

RESOLUCION N° 000087-2012/CIN-INDECOPI

Lima, 16 de julio de 2012

MODALIDAD : PATENTE DE INVENCION
SOLICITANTE : TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED
OPOSITOR : UNIMED DEL PERÚ S.A.
SUMILLA : SOLICITUD CONCEDIDA.
OPOSICIÓN INFUNDADA.

1. ANTECEDENTES

Mediante expediente N° 000035-2008/OIN, iniciado el 02 de enero de 2008, con prioridades de fechas 18 de diciembre de 2006 y 11 de mayo de 2007, TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED de Japón, solicita patente de invención para "COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y METODOS PARA PRODUCIRLAS", C.I.P.7 A61K 9/16; A61K 31/55, cuyos inventores son TOMOMICHI FUTO; KAZUHIRO SAITO; TETSUO HOSHINO, y MASUHISA HORI, a la cual formuló oposición UNIMED DEL PERÚ S.A., de Perú.

2. ANALISIS

2.1. Fundamentos de la oposición

Mediante escritos de fechas 15 de abril y 08 de julio de 2009, UNIMED DEL PERÚ S.A. se opuso al registro de la presente solicitud, manifestando que la invención que se busca proteger, no cumple con el requisito de novedad.

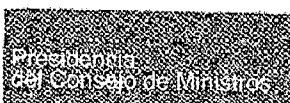
Señaló que la presente invención cuenta con la solicitud internacional N° PCT/JP2007/074617, publicada bajo número WO 2008/075762 A1, que a su vez reivindica las prioridades invocadas en el presente expediente, es decir la US 60/875,364 del 18 de diciembre de 2006, y la US 60/917,401 del 11 de mayo de 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE DEFENSA DE LA COMPETENCIA Y DE LA PROTECCIÓN DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Calle De la Prusa 104, San Borja, Lima 41 - Perú Telf: 224 7800 / Fax: 224 0348

E-mail: pestmaster@indecopi.gob.pe / Web: www.indecopi.gob.pe

1/14





Finalmente, indicó que el antecedente del reporte internacional de búsqueda efectuado para la mencionada solicitud PCT afecta la novedad de las reivindicaciones de la presente solicitud. En ese sentido, precisó que el documento EP 1 048 301 A, publicado el 02 de noviembre de 2000, afecta la novedad de las reivindicaciones 1 a 67 de la presente solicitud de registro.

2.2. Contestación a la oposición formulada por Unimed del Perú S.A.

Mediante escrito de fecha 16 de septiembre de 2009, el solicitante da respuesta a la oposición formulada por Unimed del Perú S.A. señalando que el opositor no brinda en ningún momento ni un solo argumento técnico relevante y tan sólo se limita a citar jurisprudencia, por lo que a partir de dichos contenidos es imposible determinar cuales fueron las razones técnicas específicas que lo motivan a conjeturar que la formulación de la invención solicitada se encuentra anticipada en los documentos del arte citados. Agregó que, no obstante lo indicado, procede a presentar un nuevo pliego de setenta (70) reivindicaciones.

Con respecto a las diferencias entre la presente solicitud de patente y el documento EP 1 048-301 citado como antecedente, el opositor señaló que la composición de liberación sostenida de EP 1 048 301 ha sido producida mediante el uso de un método de "emulsificación agua/aceite/agua", a diferencia de la composición de la invención que ha sido producida mediante un método de "emulsificación aceite/agua", como resultado de esto, se observa que en las composiciones de la solicitud de patente la sustancia fisiológicamente activa (peptídica) se encuentra dispersada de manera uniforme en una microcápsula que comprende polímero de ácido láctico o una sal del mismo; y donde dicha sustancia fisiológicamente activa se encuentra comprendida en una alta calidad de 15% a 35% peso/peso en la composición de liberación sostenida.

En cuanto a los efectos superiores de la invención solicitada frente al documento EP 1 048 310, el solicitante indicó que en las formulaciones de la invención, la sustancia fisiológicamente activa se encuentra dispersa de manera uniforme y a una alta concentración, que se encuentra entre 15% (peso/peso) y 35 (peso/peso) en la composición de liberación sostenida.

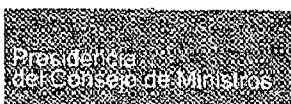
Finalmente, indicó que a partir de los argumentos expuestos se demuestra que la presente solicitud de patente no se encuentra anticipada ni sugerida por ninguno de los documentos del estado de la técnica, y la materia de la invención tampoco puede ser considerada como obvia.

3. ANALISIS DE LO ACTUADO

3.1. Legislación pertinente

De conformidad con lo dispuesto por el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en





todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.

Por su parte, el artículo 16 de la Decisión acotada, establece que una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40.

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

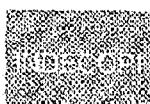
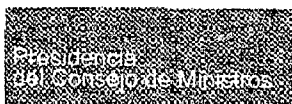
El artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios.

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior.

El artículo 42 de la Decisión citada establece que dentro del plazo de sesenta días siguientes a la fecha de la publicación, quien tenga legítimo interés, podrá presentar por una sola vez, oposición fundamentada que pueda desvirtuar la patentabilidad de la invención. A solicitud de parte, la oficina nacional competente otorgará, por una sola vez, un plazo adicional de sesenta días para sustentar la oposición. Las oposiciones temerarias podrán ser sancionadas si así lo disponen las normas nacionales.

El artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que si se hubiere presentado oposición, la oficina nacional competente notificará al solicitante para que dentro de los sesenta días siguientes haga valer sus argumentaciones, presente documentos o redacte





nuevamente las reivindicaciones o la descripción de la invención, si lo estima conveniente; y que a solicitud de parte, la oficina nacional competente otorgará, por una sola vez, un plazo adicional de sesenta días para la contestación.

El artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. En el tercer párrafo de este artículo se establece que si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Finalmente, el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, establece que si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará.

3.2. Examen de patentabilidad

Mediante proveído de fecha 21 de septiembre de 2009, la Secretaría Técnica de la Comisión de la Dirección de Invenciones y Nuevas Tecnologías dispuso, de conformidad con las funciones conferidas por el artículo 44.3, literal b), del Decreto Legislativo N° 1033, que aprueba la Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual¹, que se emitiera el informe técnico correspondiente. Asimismo, se dejó constancia que, conforme a ley, la valoración final de los medios probatorios presentados por las partes sería efectuada al momento de resolver.

Mediante Informe Técnico JC 29-11, que corre de fojas 418 a 426 del expediente, se analizó la memoria descriptiva y el pliego de 72 reivindicaciones originalmente presentadas; el escrito de oposición presentado por UNIMED DEL PERÚ S.A. con fecha 15 de abril de 2009; así como el escrito de fecha 08 de julio de 2009 adjuntado también por éste último; y el escrito de contestación a la oposición presentado por el solicitante con fecha 16 de septiembre de 2009, incluyendo el nuevo pliego de 70 reivindicaciones adjuntado con el mismo, concluyéndose que:

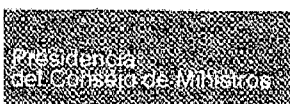
- Las reivindicaciones 1 a 63 no cumplen con el requisito de claridad de conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la

¹ Decreto Legislativo N° 1033

44.3 Son funciones de las Secretarías Técnicas del Área de Propiedad Intelectual:
(...)

b) Instruir y tramitar los procedimientos administrativos seguidos ante las Comisiones, ejerciendo facultades de investigación y de actuación de medios probatorios, a fin de proporcionar a las Comisiones elementos de juicio para la resolución de los asuntos sometidos a su competencia;



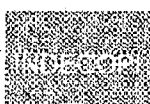
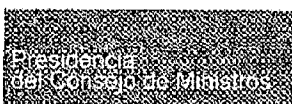


29
36

Comisión de la Comunidad Andina. Al respecto se efectuaron las siguientes precisiones:

- En la reivindicación 1 (líneas 6 a 8) se describe que *"en donde una sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales"*; entendiéndose que la sustancia activa a la cual se hace referencia en dicho párrafo es distinta a la sustancia activa definida inicialmente por el compuesto 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-C₂H₅ o Gly-NH₂. En ese sentido, la *"sustancia fisiológicamente activa"* de las líneas 6 a 8 implican un número ilimitado de compuestos específicos, los cuales no tienen sustento en la descripción; por lo que debe precisarse que la sustancia activa mencionada en las líneas 6 y 7, es la misma a la que se hace referencia en las líneas 1 y 2 del texto de la reivindicación 1. Asimismo, se sugirió incorporar como característica de la composición de la reivindicación 1, el tipo de emulsión formado en la composición, el cual es aceite en agua (aceite/agua), ya que es una característica distintiva de la invención.
- Las reivindicaciones 2 a 39, 53 a 62 al ser dependientes de la objetada reivindicación 1, se considera que también carecen del requisito de claridad.
- La reivindicación 40 describe un procedimiento para la preparación de una composición de liberación sostenida, pero no se especifica cuál es la sustancia fisiológicamente activa, dejando abierta la posibilidad para un número ilimitado de compuestos, incluso aquellos que no tienen sustento en la memoria descriptiva. Tampoco se hace alusión a que el procedimiento que se pretende proteger esté relacionado con la reivindicación 1, por lo que, aparentemente, esta reivindicación no tendría vinculación con el objeto materia de protección, referido a una composición de liberación sostenida del agente activo 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-C₂H₅ o Gly-NH₂.
- Las reivindicaciones 41 a 52, al ser dependientes de la objetada reivindicación 40, se considera que también carecen del requisito de claridad.
- Del mismo modo, la reivindicación 63, al encontrarse relacionada a la reivindicación 1, también carece de claridad.
- Adicionalmente, cabe mencionar que las reivindicaciones 3 y 4 definen las composiciones de liberación sostenida mediante un resultado a alcanzar al señalar que: *"comprende mantener un nivel sanguíneo de droga efectivo durante un periodo... por liberación in vivo de la*





28
38

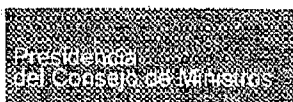
sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida".

- Al respecto, se precisa que las reivindicaciones se deben definir sobre la base de sus características esenciales, estructurales o funcionales; no siendo permitido que una reivindicación sea definida por el resultado a alcanzar, ya que ésta no es una característica técnica de la invención², por lo que dichas reivindicaciones deberían ser retiradas.
- En la reivindicación 7, la composición de liberación sostenida se define sobre la base de su *preparación o fabricación*, lo cual no está permitido, salvo que no se pueda definir la composición por sus características estructurales³, lo cual no es el caso, ya que la composición puede ser perfectamente caracterizado mediante sus ingredientes; en ese sentido, dicha reivindicación debería ser suprimida.
- La reivindicación 14 se utiliza la expresión "*alcohol inferior*", la cual es vaga e imprecisa.
- Las reivindicaciones 26 y 27 definen a la composición mediante un resultado a alcanzar al señalar, respectivamente, que la composición se caracteriza por ser "*fácilmente dispersable en un medio de dispersión*" y por ser "*estable durante 24 horas o más después de la dispersión en el medio de dispersión*"; dichas características no son características estructurales sino son propiedades deseables; en ese sentido, dichas reivindicaciones deben ser suprimidas.
- La reivindicación 33 carece de claridad por cuanto es dependiente de sí misma y de la reivindicación 34, lo cual no guarda una relación de orden con las dependencias.
- En las reivindicaciones 37 a 39 no queda claro cuál es el rango del peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico, ya que se consignan en dichas reivindicaciones 2 rangos distintos, los cuales crean confusión y les resta claridad.
- En las reivindicaciones 51 y 52 se hace referencia a un resultado a alcanzar al señalar que la composición mantiene un nivel sanguíneo de droga efectivo durante un periodo de 60 a 130 días y 120 a 400 días, respectivamente, por liberación *in vivo* de la sustancia fisiológicamente activa de la composición de liberación sostenida; razón por la que dichas reivindicaciones deberían ser eliminadas.
- Las reivindicaciones 53, 54, 58, 59 definen a la composición sobre un resultado a alcanzar al hacer referencia a la concentración sanguínea máxima en un determinado tiempo; sin embargo, dicha característica no

² Ver Numeral 4.6.6 (página 41) "Definición por el resultado a alcanzar" del Manual Andino de Patentes. Edición 2004.

³ Ver Numeral 4.6.8 (página 41) "Producto definido por su proceso de fabricación" del Manual Andino de Patentes. Edición 2004.



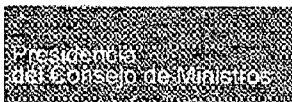


es una característica estructural de la composición; por lo que dichas reivindicaciones deberían ser eliminadas.

- Las reivindicaciones 55 a 57 y 60 a 62 definen a la composición sobre un resultado a alcanzar al hacer referencia al área debajo de la curva de concentración sanguínea-tiempo (AUC) del ingrediente activo en un determinado tiempo; por lo que dichas reivindicaciones deberían ser eliminadas.
- Las reivindicaciones 64 y 65 al definir a "*Un agente profiláctico o terapéutico para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, cáncer de mama premenopáusico postoperatorio, entre otras...*", hacen referencia a un uso; del mismo modo, las reivindicaciones 69 y 70 al señalar "*uso de la composición de liberación....*", se encuentran claramente definiendo un uso; por lo que dichas reivindicaciones no son patentables, de conformidad con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y su Interpretación por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el proceso 89-AI-2000 publicado en la Gaceta Oficial N° 722 del 12 de octubre del 2001, que sólo considera patentables los productos o procedimientos y no los usos.
- Las reivindicaciones 66 a 68 al señalar "*Un método para prevenir...*" o "*El método de acuerdo con la reivindicación....*", se encuentran definiendo un método de tratamiento, razón por la cual dichas reivindicaciones no son patentables, de conformidad con lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, ya que sólo se consideran patentables los productos o procedimientos y no los métodos terapéuticos.
- Al haberse objetado el pliego de reivindicaciones debido a la falta de claridad (reivindicaciones 1 a 63), por definir un uso (reivindicaciones 64, 65, 69 y 70) y por definir un método de tratamiento (reivindicaciones 66 a 68), se determina que no correspondiente emitir pronunciamiento respecto de los argumentos planteados por el opositor en contra de la novedad de la invención solicitada, así como tampoco, respecto de los argumentos de defensa planteados por el solicitante.

Adicionalmente, y a modo de evaluación preliminar, el referido Informe Técnico estableció que la reivindicación 1 cumpliría con el requisito de novedad conforme a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En ese sentido, se determinó que el documento más cercano a la presente solicitud de registro es el documento D1: EP 1 048 301 A1, publicado el 02 de noviembre del 2000; y en el que se describe una composición de liberación sostenida que contiene ácido hidroxinaftoico o su sal, una sustancia biológicamente activa y un polímero biodegradable, así como un método de producción, y una composición farmacéutica que contiene dicha composición de liberación sostenida. Además, en sus páginas 2 y 3, se describe que la sustancia activa puede ser un derivado de LH-RH (Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante), tal como 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-C₂H₅ o Gly-NH₂, el ácido hidroxinaftoico es el ácido 3-hidroxi-2-naftoico y donde el polímero biodegradable es un polímero del ácido α -hidroxicarboxílico (tal como por ejemplo polímero de ácido láctico). Donde el derivado de





la LH-RH o su sal se encuentra en una cantidad de 14% (w / w) al 24% (w / w) y el peso molecular promedio del polímero del ácido láctico está preferentemente entre 20 000 y 50 000. Asimismo, en sus páginas 19 a 20, se describe la preparación de composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprende el compuesto acetato de leuprolida, las cuales han sido elaboradas mediante emulsificación tipo agua en aceite (W/O) o agua/aceite/agua (W/O/W).

Del análisis efectuado se advirtió que la reivindicación 1, a diferencia de las composiciones descritas en el documento D1 se forma mediante una emulsificación tipo "aceite/agua" en tanto que en el documento D1 las composiciones se forman mediante una emulsificación tipo "agua/aceite/agua" o una emulsificación tipo "agua/aceite"; por lo indicado, se consideró que el documento D1 no anticiparía a la composición de la reivindicación 1.

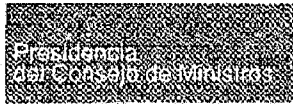
No obstante lo indicado en el párrafo que antecede, en dicho análisis preliminar también se estableció que la reivindicación 1 no cumpliría con el requisito de nivel inventivo de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. En ese sentido, se indicó que de acuerdo con la descripción el problema que la presente solicitud pretende resolver consiste en proporcionar composiciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprende un péptido capaz de obtener una tasa de liberación estable durante un periodo largo de tiempo por la supresión de la liberación excesiva inicial dentro de un día después de la administración y que contenga una alta cantidad del agente activo por unidad de volumen de la preparación de liberación sostenida; siendo la solución propuesta, el proveer una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un péptido como una sustancia fisiológicamente activa 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-C2H5 o Gly-NH₂, o una de sus sales, dispersado en forma uniforme en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico o una de sus sales, elaborado bajo una suspensión aceite/agua, en donde dicha sustancia fisiológicamente activa está contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) con respecto a las microcápsulas totales, y el peso molecular promedio en peso (Mp) del polímero de ácido láctico es de 11.000 a 27.000.

Considerando al documento D1 como antecedente más cercano, se advirtió que dicho documento revela al igual que la reivindicación 1 de la presente solicitud, una composición de liberación sostenida de una sustancia activa peptídica, tal como acetato de leuprolida⁴, el cual también puede estar contenida en un alto porcentaje en la composición, llegando a 21,3% en peso (ejemplos 7 y 8), 15,88% (ejemplo 11) y 21,31% (ejemplo 12); diferenciándose únicamente con la composición de la invención solicitada, en el tipo de emulsificación empleado en su fabricación; es decir que, en la composición de la invención se empleó una emulsificación aceite en agua (O/W), en tanto que en el documento D1 se empleó la emulsificación agua en aceite (W/O) y la emulsificación agua/aceite/agua (W/O/W).

En ese sentido, la reivindicación 1 resultaría obvia a la luz del documento citado, toda vez que el documento D1 enseña la posibilidad de

⁴ Llamado también Leuporelina.





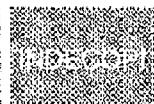
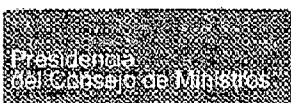
utilizar dos tipos de emulsificaciones con fases externas distintas, es decir, una con fase externa oleosa tal como el tipo W/O y otra con fase externa acuosa tal como el tipo W/O/W, por lo que una persona normalmente versada en la materia hubiera estado en la posibilidad de utilizar una variante de emulsificación ya conocida que tenga también una fase externa acuosa, como es el caso de la emulsificación de tipo O/W y obtener probablemente similares propiedades de incorporación y/o liberación del agente activo.

De otro lado, el solicitante señala que el hecho de emplear la emulsificación aceite en agua (O/W) en la composición de la presente invención, permite incorporar altas cantidades del agente activo (en un rango de 15 a 35%) y permite su liberación estable durante un periodo largo de tiempo por la supresión de la liberación excesiva inicial dentro de un día después de la administración; sin embargo a partir del documento D1 se observa que las composiciones ahí descritas también tienen alta carga del agente activo, los cuales se encuentran dentro del rango establecido para la presente invención, por lo que el problema técnico planteado al respecto se habría resuelto a partir del documento D1.

Por otro lado, si bien en la memoria descriptiva se ha presentado un cuadro comparativo que pretendería demostrar que las composiciones de la presente invención, a diferencia del documento D1, pueden proveer la supresión de la excesiva liberación de droga dentro de las 24 horas después de la administración; sin embargo, se observa que el ejemplo comparativo 1 utilizado para la comparación no es equivalente al descrito en el documento D1, ya que en el ejemplo 1 comparativo descrito en la presente invención no se mantienen las proporciones de los ingredientes para la elaboración de la composición final, donde se utiliza una mayor cantidad de excipientes en relación al agente activo, razón por la cual se obtiene finalmente una menor carga de agente activo en la composición del ejemplo comparativo 1; asimismo se ha incorporado el compuesto manitol, el cual no se ha utilizado en el documento D1, además en el documento D1 se ha utilizado en la preparación de la composición el ácido 3-hidroxi-2-naftoico, en tanto que en el ejemplo comparativo 1 descrito en la memoria descriptiva dicho compuesto no se ha incluido. En ese sentido, al no haberse utilizado una composición equivalente a la composición revelada en el estado del arte, el cuadro comparativo presentado en la descripción no permite determinar realmente que las composiciones de la invención presenten una actividad mejorada en relación la liberación del agente activo dentro de las primeras 24 horas, por lo que el nivel inventivo no puede ser reconocido. Finalmente, cabe indicar que las comparaciones deben realizarse no sólo con respecto a las composiciones del documento D1 relacionadas con la emulsificación tipo W/O/W sino también con respecto a las emulsificaciones tipo W/O, ya que el elemento distintivo en la presente invención está relacionado al tipo de emulsificación.

Mediante proveído de fecha 04 de enero de 2012 se comunicó el Informe Técnico antes mencionado, para que el solicitante hiciera valer los argumentos y aclaraciones que considerase pertinentes, en el plazo de sesenta días hábiles, los cuales fueron prorrogados por treinta días hábiles adicionales a solicitud de parte.





Mediante escrito de fecha 03 de mayo de 2012, el solicitante respondió el informe técnico anterior, presentando argumentos destinados a contradecir lo concluido por dicho informe, así como un nuevo pliego de treinta (30) reivindicaciones, lo cual fue analizado en el Informe Técnico JC 29-11/A, que corre de fojas 450 a 456 del expediente, concluyéndose que:

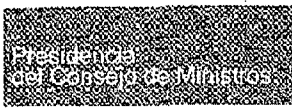
- Las reivindicaciones 1 a 30, presentadas con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, cumplen con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, de conformidad con lo establecido en los artículos 16, 18 y 19, respectivamente de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- El solicitante como respuesta al Informe Técnico JC 29-11, presentó argumentos así como un nuevo pliego modificado de 30 reivindicaciones.

En cuanto a las objeciones de uso y método de tratamiento, que afectaban a las antiguas reivindicaciones 64 a 70 sostiene que dichas reivindicaciones han sido retiradas del nuevo pliego de reivindicaciones.

En cuanto al requisito de claridad, el solicitante señaló que se han realizado las modificaciones necesarias para satisfacer las sugerencias establecidas en el informe técnico anterior. Sin embargo, precisa que contrariamente a lo señalado en dicho informe, el tipo de emulsión no es una característica distintiva de la invención, sino la dispersión esencialmente uniforme del péptido activo en el polímero biodegradable, por ejemplo señaló que incluye pero no se encuentra limitada a una microcápsula endurecida por eliminación del solvente orgánico usando un método de secado en agua de una microcápsula generada por medio de un proceso de emulsificación, con la condición de que el péptido fisiológicamente activo y el polímero biodegradable estén totalmente disueltos en el solvente orgánico; por lo que señaló que en ese caso la composición de liberación sostenida no se encuentra limitada a la preparación de una suspensión agua/aceite.

En respaldo del nivel inventivo, indicó que el elemento distintivo de la invención no necesariamente está relacionado al tipo de emulsificación, sino más bien se encuentra relacionado con la dispersión uniforme del péptido fisiológicamente activo en el polímero biodegradable. También señaló que se ha enmendado la reivindicación 1, teniendo ahora que se caracteriza por tener al ácido esteárico como ingrediente esencial. Refiere que el ácido esteárico, según los ejemplos, mejora la velocidad de liberación del fármaco, y puede proporcionar la mejora de los niveles de la concentración sanguínea en la parte inicial (de 24 horas a 1 mes después de la administración) y la parte de mantenimiento (1 mes o más tarde después de la administración), en donde se tiene el péptido activo fisiológicamente soluble en agua como un ingrediente activo que puede ser dar la liberación sostenida de forma estable por un largo periodo de tiempo. Así, indicó que en los ejemplos 8 y 10 se mantuvo un alto nivel de concentración del fármaco y se mostró un modelo de concentración sanguínea más favorable. Agregó también que, la adición de ácido





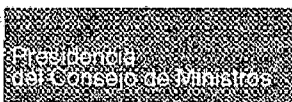
43
12

esteárico en una composición de liberación sostenida no se encuentra revelada ni sugerida en el documento D1, ni se muestra el efecto mejorado obtenido con la adición de este compuesto.

- De la verificación efectuada al nuevo pliego de 30 reivindicaciones presentado con el escrito de fecha 03 de mayo del 2012, se advierte que no implican una ampliación de la invención, conforme a lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina; ya que en las nuevas reivindicaciones se ha especificado que la composición de liberación sostenida contiene ácido esteárico, lo cual tiene sustento en las reivindicaciones 24 a 25 originalmente presentadas. Asimismo, las nuevas reivindicaciones 1 a 30 tienen sustento en las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 24, 25, 28 a 60 y 63 respectivamente, presentadas con el escrito de fecha 16 de septiembre del 2009, las cuales a su vez tienen soporte en las reivindicaciones originalmente presentadas, tal como se ha descrito en el informe técnico anterior.
- Del mismo modo, habiéndose verificado que en el pliego de reivindicaciones presentado con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, se han eliminado las reivindicaciones referidas a uso y métodos de tratamiento, se considera que dichas objeciones han sido superadas. Cabe señalar que dicho pliego reivindicatorio, al definir un producto y un procedimiento, y al no estar afectado por los artículos 15, 20 y 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se considera susceptible de ser patentado.
- Asimismo, las reivindicaciones 1 a 30, presentadas con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, cumplen con el requisito de claridad conforme a lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad andina, toda vez que se han superado las objeciones, descritas en el punto 6 del Informe Técnico JC 29-11.

En ese sentido, se tiene que en las reivindicaciones 1 y 19 (antes reivindicaciones 1 y 40 respectivamente), se ha especificado que la sustancia fisiológicamente activa, contenida en una cantidad de 15 a 35% (peso/peso) se refiere al compuesto 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-C₂H₅ o Gly-NH₂. Asimismo, se indicó que no es necesario incluir el tipo de emulsión tal como se solicitó en el informe técnico anterior, ya que no es una característica distintiva de la invención, y que por el contrario, indica que lo que constituye una característica distintiva de la invención es la dispersión uniforme del péptido activo en el polímero biodegradable. Por lo indicado, el examinador consideró que ya no es necesario incluir el tipo de suspensión como elemento distintivo de la invención.





44
23

Además, se ha verificado el retiro en el pliego reivindicatorio bajo análisis, de toda frase referida a un resultado a alcanzar, así como la expresión imprecisa "alcohol inferior".

- De otro lado, conforme se indicó en el Informe Técnico JC 29-11, el documento más cercano a la presente solicitud de registro es el documento D1: EP 1 048 301 A1; sin embargo, la composición de la reivindicación 1, presentada con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, a diferencia de la composición revelada en el documento citado, contiene en su composición ácido esteárico, en tanto que en el documento D1 se utiliza el ácido hidroxinaftoico; en ese sentido, se tiene que el documento D1 no anticipa a la composición de la reivindicación 1 que se pretende reivindicar.

Asimismo, la reivindicación 19 que describe la preparación de una composición de liberación sostenida como el descrito en la reivindicación 1, tampoco se encuentra anticipada por el documento D1.

Por lo indicado, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 18, así como la reivindicación 19 y sus dependientes 20 a 29, cumplen con el requisito de novedad, conforme a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

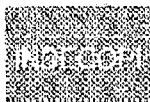
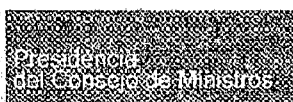
Del mismo modo, la reivindicación 30 al definir una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1, se considera que también cumple con el referido requisito.

- En cuanto al nivel inventivo de la presente solicitud, tenemos que, de acuerdo a los argumentos planteados por el solicitante en su escrito de fecha 03 de mayo de 2012, el tipo de emulsificación no es un elemento distintivo, pero que la dispersión sustancialmente uniforme del agente activo en la microcápsula sí es una característica distintiva de la invención, así como la adición del ácido esteárico.

En cuanto a la dispersión sustancialmente uniforme del agente activo, es preciso indicar que de acuerdo a lo señalado por el solicitante, no es trascendental un tipo específico de emulsión, sino lo trascendente es la uniformidad de la dispersión del agente activo. En ese sentido, se puede deducir que al haberse utilizado en el documento D1 una emulsificación con una agitación de al menos 7000 rpm, al igual que la presente invención, también se logra una dispersión uniforme del agente activo; por lo tanto, esta característica de la invención es compartida tanto por la invención como por el estado de la técnica, por lo que la discusión ahora se basará en la adición del ácido esteárico.

En cuanto a la presencia del ácido esteárico, cabe indicar que de la figura 9, así como del ensayo experimental 7 (páginas 129 y 130 de la memoria descriptiva), se observa un estudio comparativo del efecto que tiene la adición del ácido esteárico (ejemplos 8 y 10) frente a una composición que





45
H4

contiene los mismos ingredientes y en cantidades equivalentes excepto que no lleva ácido esteárico (Ejemplo comparativo 5). En dicho estudio se determinó que las composiciones de los ejemplos 8 y 10 de la presente invención, los cuales tienen ácido esteárico, presentan en el lapso de 24 horas a 4 semanas (1 mes) a más, una concentración sanguínea mayor que la composición que no lleva ácido esteárico; por lo tanto, se considera que este elemento distintivo de la invención, presenta un efecto mejorado para la concentración del agente activo, por lo que hace inventivo a la presente invención.

Por lo antes indicado, se determinó que la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 18 cumplen con el requisito de nivel inventivo de conformidad con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina.

Del mismo modo, las reivindicaciones 19 a 29, al describir un procedimiento de preparación relacionado con la composición de la reivindicación 1, se considera que también cumplen con el referido requisito.

Finalmente, la reivindicación 30 al definir una composición farmacéutica que comprende la composición de la reivindicación 1, cumple también con el requisito de nivel inventivo.

- El objeto de la presente invención puede ser utilizado en la industria farmacéutica, por lo tanto, se considera que las reivindicaciones 1 a 30, presentadas con el escrito de fecha 03 de mayo de 2012, cumplen con el requisito de aplicación industrial, conforme a lo establecido en el artículo 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Los argumentos y el documento presentado por UNIMED DEL PERÚ S.A., en el curso de la etapa de oposición, no afectan la novedad de la presente solicitud de registro.

Por lo indicado precedentemente, y conforme a lo establecido en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, mediante proveído de fecha 04 de julio de 2012, se pasó el expediente a resolver de acuerdo a las conclusiones del Informe Técnico JC 29-11/A.

3.3. Conclusión del análisis

Atendiendo al análisis efectuado y a lo dispuesto por el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el presente caso, corresponde conceder la patente solicitada para las reivindicaciones 1 a 30, que cumplen con los requisitos de patentabilidad, según las conclusiones del Informe Técnico JC 29-11/A; debiendo por las razones expuestas, desestimar la oposición formulada por UNIMED DEL PERÚ S.A.





PERÚ

Presidencia
del Consejo de Ministros

INDECOPI

La presente Resolución se emite en aplicación de las normas legales antes mencionadas y en ejercicio de las facultades conferidas por los artículos 42.2 literal b) y 42.3 literal b) del Decreto Legislativo N° 1033, Ley de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Defensa de la Competencia y de la Protección de la Propiedad Intelectual (INDECOPI).

5. RESOLUCIÓN DE LA COMISIÓN DE INVENCIONES Y NUEVAS TECNOLOGÍAS

PRIMERO: OTORGAR la patente de invención para "COMPOSICION DE LIBERACION SOSTENIDA Y METODOS PARA PRODUCIRLAS", C.I.P.7 A61K 9/16; A61K 31/55, a favor de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED de Japón, por un plazo de veinte (20) años, contados desde el 02 de enero de 2008, fecha de presentación de la solicitud, aprobándose las reivindicaciones 1 a 30 que corren a fojas 443 a 446 del expediente.

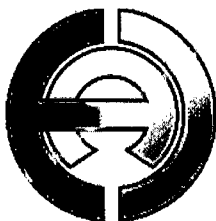
SEGUNDO: Declarar INFUNDADA la oposición formulada por UNIMED DEL PERÚ S.A. de Perú.

Con la intervención de los señores miembros de Comisión: Franklin Bruno Mérchor Valderrama, Sylvia Teresa Bazán Leigh, Patricia Aparicio Zúñiga y Miguel Domingo González Álvarez.



BRUNO MÉRCHOR VALDERRAMA
Presidente de la Comisión de Invenciones
y Nuevas Tecnologías
INDECOPI





**ESTUDIO COLMENARES
& ASOCIADOS**

PATENT & TRADEMARK ATTORNEYS
P.O. BOX 277
LIMA 100, PERU

Office:
Bolognesi 125 Floor 9
Miraflores, Lima 18, Peru

FAX (511)4450347, + 4444102
TEL (511)4465793, + 4466457

email@colmenares.com.pe
www.colmenares.com.pe

TO: AOYAMA & PARTNERS
Osaka Central
P.O. Box 16,
530-8691
JAPAN

Pages : 1
Our Ref. : 2-11475
Your Ref.: 551538

Date: July 24, 2012

VIA FACSIMILE: info@aoyamapat.gr.jp

Attn. Dr. Mitsuo Tanaka

RE.: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Peruvian Patent Application No.000035-2008/OIN

Dear Sirs,

With further reference to this case, we are please to inform you that now the Patent Office has issued in this case the First Instance Administrative Resolution No.000087-2012/CIN-INDECOPI, whereby the present patent application has been granted for claims 1-30, and the opposition filed by UNIMED DEL PERU S.A. has been declared as ungrounded.

The Authority considers the set of 30 claims filed with our brief of May 3, 2012 in reply to the Technical Report JC 29-11/A fulfills the requirements of patentability.

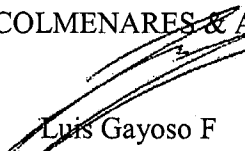
Consequently, the present patent application has been granted for twenty years for claims 1-30.

Now we will wait for the issuance of the Letters Patent and inform you opportunely.

LGF/wv

Yours faithfully,

ESTUDIO COLMENARES & ASOCIADOS


Luis Gayoso F

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Lupron Depot safely and effectively. See full prescribing information for Lupron Depot.

Lupron Depot (leuprolide acetate for depot suspension)

Initial U.S. Approval: 1995

-----RECENT MAJOR CHANGES-----

Warnings and Precautions , Convulsions (5.5) 7/2013

-----INDICATIONS AND USAGE-----

LUPRON DEPOT is a gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist indicated for:

- palliative treatment of advanced prostatic cancer (1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----

LUPRON DEPOT must be administered under the supervision of a physician. Due to different release characteristics, the dosage strengths are not additive and must be selected based upon the desired dosing schedule. (2)

- LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, given as a single intramuscular injection every 12 weeks (2.1)
- LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration, given as a single intramuscular injection every 16 weeks (2.2)
- LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration, given as a single intramuscular injection every 24 weeks (2.3)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----

22.5 mg, 30 mg, and 45 mg injections in a kit with prefilled dual chamber syringe (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----

- Hypersensitivity to GnRH, GnRH agonist or any of the excipients in LUPRON DEPOT (4.1)
- Pregnancy (4.2, 8.1)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- Increased serum testosterone (~ 50% above baseline) during first week of treatment; monitor serum testosterone and PSA (5.1, 5.6)
 - Isolated cases of transient worsening of symptoms, or additional signs and symptoms of prostate cancer during the first few weeks of treatment. (5.1)
 - A small number of patients may experience a temporary increase in bone pain which can be managed symptomatically. (5.1)
 - Isolated cases of ureteral obstruction and spinal cord compression have been reported with GnRH agonists, which may contribute to paralysis with or without fatal complications. (5.1)
- Hyperglycemia and Diabetes: Hyperglycemia and an increased risk of developing diabetes have been reported in men receiving GnRH analogs.

Monitor blood glucose level and manage according to current clinical practice. (5.2)

- Cardiovascular Diseases: Increased risk of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke has been reported in association with use of GnRH analogs in men. Monitor for cardiovascular disease and manage according to current clinical practice. (5.3)
- Long-term androgen deprivation therapy prolongs the QT interval. Consider risks and benefits. (5.4)
- Convulsions have been observed in patients with or without a history of predisposing factors. Manage convulsions according to the current clinical practice. (5.5)

-----ADVERSE REACTIONS-----

- LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration: The most common related adverse reactions (>10%) were general pain, injection site reaction, hot flashes/sweats, GI disorders, joint disorders, testicular atrophy, urinary disorders. (6.1)
- LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration: The most common adverse reactions (>10%) were asthenia, flu syndrome, general pain, headache, injection site reaction, hot flashes/sweats, GI disorders, edema, skin reaction, urinary disorders. (6.2)
- LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration: The most common adverse reactions (>10%) were hot flush, injection site pain, upper respiratory infection, and fatigue. (6.3)

In postmarketing experience, mood swings, depression, rare reports of suicidal ideation and attempt, rare reports of pituitary apoplexy, and rare reports of serious drug-induced liver injury have been reported (6.4). To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AbbVie Inc. at 1-800-633-9110 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

-----DRUG INTERACTIONS-----

- No interactions with LUPRON DEPOT are expected. (7)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- Pediatric: These LUPRON DEPOT formulations are not indicated for use in children. See the LUPRON DEPOT PED® package insert for the use of leuprolide acetate in children with central precocious puberty.
- Geriatric: This label reflects clinical trials for LUPRON DEPOT in prostate cancer in which the majority of the subjects studied were at least 65 years of age.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 07/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*	
1 INDICATIONS AND USAGE	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION	8.1 Pregnancy
2.1 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration	8.3 Nursing Mothers
2.2 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration	8.4 Pediatric Use
2.3 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration	8.5 Geriatric Use
2.4 Administration of Injection	10 OVERDOSAGE
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	11 DESCRIPTION
4 CONTRAINDICATIONS	12 CLINICAL PHARMACOLOGY
4.1 Hypersensitivity	12.1 Mechanism of Action
4.2 Pregnancy	12.2 Pharmacodynamics
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS	12.3 Pharmacokinetics
5.1 Tumor Flare	13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
5.2 Hyperglycemia and Diabetes	13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
5.3 Cardiovascular Diseases	14 CLINICAL STUDIES
5.4 Effect on QT/QTc Interval	14.1 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration
5.5 Convulsions	14.2 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration
5.6 Laboratory Tests	14.3 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration
6 ADVERSE REACTIONS	15 REFERENCES
6.1 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration	16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
6.2 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
6.3 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration	* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed
6.4 Postmarketing	
7 DRUG INTERACTIONS	
7.1 Drug/Laboratory Test Interactions	

This Information is Confidential

4/10

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3–month administration, 30 mg for 4–month administration, and 45 mg for 6–month administration (leuprolide acetate) are indicated in the palliative treatment of advanced prostatic cancer.

LUPRON DEPOT is a gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

LUPRON DEPOT must be administered under the supervision of a physician.

Table 1 LUPRON DEPOT Recommended Dosing

Dosage	22.5 mg for 3-Month Administration	30 mg for 4-Month Administration	45 mg for 6-Month Administration
Recommended dose	1 injection every 12 weeks	1 injection every 16 weeks	1 injection every 24 weeks

2.1 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

The recommended dose of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration is one injection every 12 weeks. Due to different release characteristics, a fractional dose, or a combination of doses of this depot formulation is not equivalent to the same dose of the monthly formulation and should not be given.

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres are to be reconstituted and administered every 12 weeks as a single intramuscular injection.

For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.4.

2.2 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

The recommended dose of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration is one injection every 16 weeks. Due to different release characteristics, a fractional dose, or a combination of doses of this depot formulation is not equivalent to the same dose of the monthly formulation and should not be given.

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuporelin Acetate	Title: Lupron-Depot		

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres are to be reconstituted and administered every 16 weeks as a single intramuscular injection.

For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.4.

2.3 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

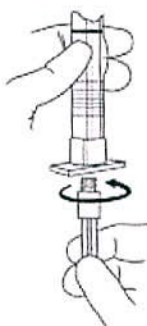
The recommended dose of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration is one injection every 24 weeks. Due to different release characteristics, a fractional dose, or a combination of doses of this depot formulation is not equivalent to the same dose of the monthly formulation and should not be given.

Incorporated in a depot formulation, the lyophilized microspheres are to be reconstituted and administered every 24 weeks as a single intramuscular injection.

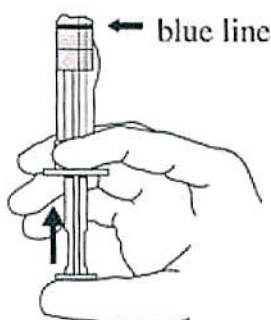
For optimal performance of the prefilled dual chamber syringe (PDS), read and follow the instructions in Section 2.4.

2.4 Administration of Injection

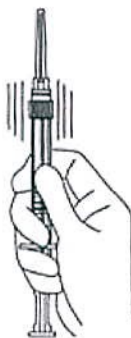
- The lyophilized microspheres are to be reconstituted and administered as a single intramuscular injection.
 - Since LUPRON DEPOT does not contain a preservative, the suspension should be injected immediately or discarded if not used within two hours.
 - As with other drugs administered by injection, the injection site should be varied periodically.
1. The LUPRON DEPOT powder should be visually inspected and the syringe should NOT BE USED if clumping or caking is evident. A thin layer of powder on the wall of the syringe is considered normal prior to mixing with the diluent. The diluent should appear clear.
 2. To prepare for injection, screw the white plunger into the end stopper until the stopper begins to turn.



3. Hold the syringe UPRIGHT. Release the diluent by SLOWLY PUSHING (6 to 8 seconds) the plunger until the first stopper is at the blue line in the middle of the barrel.

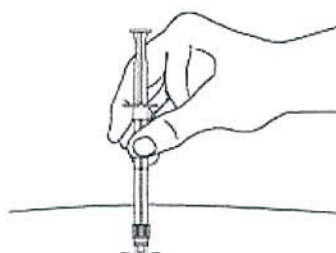


4. Keep the syringe UPRIGHT. Gently mix the microspheres (powder) thoroughly to form a uniform suspension. The suspension will appear milky. If the powder adheres to the stopper or caking/clumping is present, tap the syringe with your finger to disperse. DO NOT USE if any of the powder has not gone into suspension.

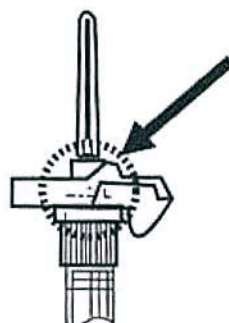


5. Hold the syringe UPRIGHT. With the opposite hand pull the needle cap upward without twisting.

6. Keep the syringe UPRIGHT. Advance the plunger to expel the air from the syringe.
7. After cleaning the injection site with an alcohol swab, insert the needle completely at a 90 degree angle.



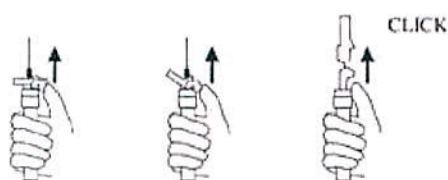
NOTE: Aspirated blood would be visible just below the luer lock connection if a blood vessel is accidentally penetrated. If present, blood can be seen through the transparent LuproLoc® safety device. If blood is present remove the needle immediately. Do not inject the medication



8. Inject the entire contents of the syringe intramuscularly at the time of reconstitution. The suspension settles very quickly following reconstitution; therefore, LUPRON DEPOT should be mixed and used immediately.

AFTER INJECTION

9. Withdraw the needle. Immediately activate the LuproLoc® safety device by pushing the arrow forward with the thumb or finger, as illustrated, until the device is fully extended and a CLICK is heard or felt.



ADDITIONAL INFORMATION

- Please see the handling information in the Reference Section 15.0.
- Dispose of the syringe according to local regulations/procedures.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, and 45 mg for 6-month administration are each supplied as a kit with prefilled dual chamber syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Hypersensitivity

LUPRON DEPOT is contraindicated in individuals with known hypersensitivity to GnRH agonists or any of the excipients in LUPRON DEPOT. Reports of anaphylactic reactions to GnRH agonists have been reported in the medical literature.

4.2 Pregnancy

LUPRON DEPOT may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Expected hormonal changes that occur with LUPRON DEPOT treatment increase the risk for pregnancy loss and fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Use in Specific Populations* (8.1)]. LUPRON DEPOT is contraindicated in women who are or may become pregnant. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Tumor Flare

Initially, LUPRON DEPOT, like other GnRH agonists, causes increases in serum levels of testosterone to approximately 50% above baseline during the first weeks of treatment. Isolated cases of ureteral obstruction and spinal cord compression have been observed, which may contribute to paralysis with or without fatal complications. Transient worsening of symptoms

may develop. A small number of patients may experience a temporary increase in bone pain, which can be managed symptomatically.

Patients with metastatic vertebral lesions and/or with urinary tract obstruction should be closely observed during the first few weeks of therapy.

5.2 Hyperglycemia and Diabetes

Hyperglycemia and an increased risk of developing diabetes have been reported in men receiving GnRH agonists. Hyperglycemia may represent development of diabetes mellitus or worsening of glycemic control in patients with diabetes. Monitor blood glucose and/or glycosylated hemoglobin (HbA1c) periodically in patients receiving a GnRH agonist and manage with current practice for treatment of hyperglycemia or diabetes.

5.3 Cardiovascular Diseases

Increased risk of developing myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke has been reported in association with use of GnRH agonists in men. The risk appears low based on the reported odds ratios, and should be evaluated carefully along with cardiovascular risk factors when determining a treatment for patients with prostate cancer. Patients receiving a GnRH agonist should be monitored for symptoms and signs suggestive of development of cardiovascular disease and be managed according to current clinical practice.

5.4 Effect on QT/QTc Interval

Long-term androgen deprivation therapy prolongs the QT interval. Physicians should consider whether the benefits of androgen deprivation therapy outweigh the potential risks in patients with congenital long QT syndrome, electrolyte abnormalities, or congestive heart failure and in patients taking class IA (e.g., quinidine, procainamide) or Class III (e.g., amiodarone, sotalol) antiarrhythmic medications.

5.5 Convulsions

Postmarketing reports of convulsions have been observed in patients on leuprolide acetate therapy. These included patients with a history of seizures, epilepsy, cerebrovascular disorders, central nervous system anomalies or tumors, and in patients on concomitant medications that have been associated with convulsions such as bupropion and SSRIs. Convulsions have also been reported in patients in the absence of any of the conditions mentioned above. Patients receiving a GnRH agonist who experience convulsion should be managed according to current clinical practice.

5.6 Laboratory Tests

Response to LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, and 45 mg for 6-month administration should be monitored by measuring serum levels of testosterone. In the majority of patients, testosterone levels increased above baseline, declining thereafter to castrate levels (< 50 ng/dL) within four weeks. [see Clinical Studies (14) and Adverse Reactions (6)].

6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

Clinical Trials

In two clinical trials of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, the following adverse reactions were reported to have a possible or probable relationship to drug as ascribed by the treating physician in 5% or more of the patients receiving the drug. **Often, causality is difficult to assess in patients with metastatic prostate cancer.** Reactions considered not drug-related are excluded.

Table 2. Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Patients
LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

Body System/Reaction	N=94	(%)
Body As A Whole		
Asthenia	7	(7.4)
General Pain	25	(26.6)
Headache	6	(6.4)
Injection Site Reaction	13	(13.8)
Cardiovascular System		
Hot flashes/Sweats	55	(58.5)
Digestive System		
GI Disorders	15	(16.0)
Musculoskeletal System		
Joint Disorders	11	(11.7)
Central/Peripheral Nervous System		
Dizziness/Vertigo	6	(6.4)
Insomnia/Sleep Disorders	8	(8.5)
Neuromuscular Disorders	9	(9.6)
Respiratory System		
Respiratory Disorders	6	(6.4)

86
5

Skin and Appendages		
Skin Reaction	8	(8.5)
Urogenital System		
Testicular Atrophy	19	(20.2)
Urinary Disorders	14	(14.9)

In these same studies, the following adverse reactions were reported in less than 5% of the patients on LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration.

Body As A Whole - Enlarged abdomen, Fever

Cardiovascular System - Arrhythmia, Bradycardia, Heart failure, Hypertension, Hypotension, Varicose vein

Digestive System - Anorexia, Duodenal ulcer, Increased appetite, Thirst/dry mouth

Hemic and Lymphatic System - Anemia, Lymphedema

Metabolic and Nutritional Disorders - Ddehydration, Edema

Central/Peripheral Nervous System - Anxiety, Delusions, Depression, Hypesthesia, Libido decreased*, Nervousness, Paresthesia

Respiratory System - Epistaxis, Pharyngitis, Pleural effusion, Pneumonia

Special Senses - Abnormal vision, Amblyopia, Dry eyes, Tinnitus

Urogenital System - Gynecomastia, Impotence*, Penis disorders, Testis disorders.

* Physiologic effect of decreased testosterone.

Laboratory

Abnormalities of certain parameters were observed, but are difficult to assess in this population. The following were recorded in ≥5% of patients: Increased BUN, Hyperglycemia, Hyperlipidemia (total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides), Hyperphosphatemia, Abnormal liver function tests, Increased PT, Increased PTT. Additional laboratory abnormalities reported were: Decreased platelets, Decreased potassium and Increased WBC.

6.2 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

Clinical Trials

36

The 4-month formulation of LUPRON DEPOT 30 mg was utilized in clinical trials that studied the drug in 49 nonorchietomized prostate cancer patients for 32 weeks or longer and in 24 orchietomized prostate cancer patients for 20 weeks.

In the above described clinical trials, the following adverse reactions were reported in ≥ 5% of the patients during the treatment period regardless of causality.

Table 3. Adverse Events Regardless of Causality Reported in ≥ 5% of Patients
LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

Body System/Events	Nonorchietomized		Orchietomized	
	Study 013		Study 012	
	N=49	(%)	N=24	(%)
Body As a Whole				
Asthenia	6	(12.2)	1	(4.2)
Flu Syndrome	6	(12.2)	0	(0.0)
General Pain	16	(32.7)	1	(4.2)
Headache	5	(10.2)	1	(4.2)
Injection Site Reaction	4	(8.2)	9	(37.5)
Cardiovascular System				
Hot flashes/Sweats	23	(46.9)	2	(8.3)
Digestive System				
GI Disorders	5	(10.2)	3	(12.5)
Metabolic and Nutritional Disorders				
Dehydration	4	(8.2)	0	(0.0)
Edema	4	(8.2)	5	(20.8)
Musculoskeletal System				
Joint Disorder	8	(16.3)	1	(4.2)
Myalgia	4	(8.2)	0	(0.0)
Nervous System				
Dizziness/Vertigo	3	(6.1)	2	(8.3)
Neuromuscular Disorders	3	(6.1)	1	(4.2)
Paresthesia	4	(8.2)	1	(4.2)
Respiratory System				
Respiratory Disorder	4	(8.2)	1	(4.2)
Skin and Appendages				
Skin Reaction	6	(12.2)	0	(0.0)
Urogenital System				
Urinary Disorders	5	(10.2)	4	(16.7)

In these same studies, the following adverse reactions were reported in less than 5% of the patients on LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration.

Body As a Whole - Abscess, Accidental injury, Allergic reaction, Cyst, Fever, Generalized edema, Hernia, Neck pain, Neoplasm

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuporelin Acetate	Title: Lupron-Depot		

Cardiovascular System - Atrial fibrillation, Deep thrombophlebitis, Hypertension

Digestive System - Anorexia, Eructation, Gastrointestinal hemorrhage, Gingivitis, Gum hemorrhage, Hepatomegaly, Increased appetite, Intestinal obstruction, Periodontal abscess

Hemic and Lymphatic System - Lymphadenopathy

Metabolic and Nutritional Disorders - Healing abnormal, Hypoxia, Weight loss

Musculoskeletal System - Leg cramps, Pathological fracture, Ptosis

Nervous System - Abnormal thinking, Amnesia, Confusion, Convulsion, Dementia, Depression, Insomnia/sleep disorders, Libido decreased*, Neuropathy, Paralysis

Respiratory System - Asthma, Bronchitis, Hiccup, Lung disorder, Sinusitis, Voice alteration

Skin and Appendages - Herpes zoster, Melanosis

Urogenital System - Bladder carcinoma, Epididymitis, Impotence*, Prostate disorder, Testicular atrophy*, Urinary incontinence, Urinary tract infection.

* Physiologic effect of decreased testosterone.

Laboratory

Abnormalities of certain parameters were observed, but their relationship to drug treatment is difficult to assess in this population. The following were recorded in $\geq 5\%$ of patients: Decreased bicarbonate, Decreased hemoglobin/hematocrit/RBC, Hyperlipidemia (total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides), Decreased HDL-cholesterol, Eosinophilia, Increased glucose, Increased liver function tests (ALT, AST, GGTP, LDH), Increased phosphorus. Additional laboratory abnormalities were reported: Increased BUN and PT, Leukopenia, Thrombocytopenia, Uricaciduria.

6.3 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

Clinical Trials

One open label, multicenter study was conducted with LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration in 151 prostate cancer patients. Patients were treated for 48 weeks, with 139/151 receiving two injections 24 weeks apart.

In the above described clinical trial, the following adverse events were reported in $\geq 5\%$ of the patients during the treatment period. The Table 4 includes all adverse events reported in $\geq 5\%$ of patients as well as the incidences of these adverse events that were considered, by the treating physician, to have a definite or possible relationship to LUPRON.

Table 4. Adverse Events in $\geq 5\%$ of Patients
LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

Adverse Event	Treatment Emergent		Treatment Related	
	N = 151	(%)	N = 151	(%)
Hot Flush/Flushing	89	58.9	88	58.3
Injection Site Pain/Discomfort	29	19.2	16	10.6
Upper Respiratory Tract Infection/Influenza-like Illness ¹	32	21.2	0	0
Fatigue/Lethargy	20	13.2	18	11.9
Constipation	15	9.9	5	3.3
Arthralgia	14	9.3	2	1.3
Insomnia/Sleep Disorder	13	8.6	5	3.3
Headache/Sinus Headache	12	7.9	3	2.0
Musculoskeletal Pain/ Myalgia	12	7.9	3	2.0
Second Primary Neoplasm ²	11	7.3	0	0
Cough	10	6.6	2	1.3
Hematuria/Hemorrhagic Cystitis	10	6.6	0	0
Hypertension/BP Increased	10	6.6	3	2.0
Rash	9	6.0	3	2.0
Dysuria	9	6.0	1	0.7
Urinary Tract Infection/Cystitis	9	6.0	0	0
Anemia/Hemoglobin Decreased	10	6.6	2	1.3
Back Pain	8	5.3	0	0
COPD	8	5.3	0	0
Dizziness	8	5.3	3	2.0
Dyspnea/Dyspnea on Exertion	8	5.3	2	1.3
Nocturia	8	5.3	2	1.3
Peripheral/Pitting Edema	8	5.3	2	1.3
Coronary Artery Disease/Angina	8	5.3	1	0.7

¹Includes influenza, nasal congestion, nasopharyngitis, rhinorrhea, upper respiratory tract infection, and viral upper respiratory tract infection

²Includes basal cell carcinoma, bladder transitional cell carcinoma, lung neoplasm, malignant melanoma, non-Hodgkin’s lymphoma, and squamous cell carcinoma

The following adverse events led to discontinuation; fatigue, hot flush, second primary neoplasm, asthenia, coronary artery disease, constipation, hyperkalemia, and sleep disorder. Serious adverse events in $\geq 2\%$ of patients, regardless of causality, included chronic obstructive

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuprorelin Acetate		Title: Lupron-Depot	

pulmonary disease, coronary artery disease/angina, cerebrovascular accident/transient ischemic attack, pneumonia, and second primary neoplasms.

Laboratory

At baseline, 13.9% of patients had a CTCAE v4.0 grade 1 or 2 decreased hemoglobin. During the study, 42.4% of subjects had grade 1 decreased hemoglobin (10 - <12.5 g/dL), 2.0% had grade 2 (8 - <10 g/dL) and 1.3% of subjects had grade 3 or 4 (<8 g/dL). Likewise, 28.5% of patients had a grade 1 or 2 increased cholesterol at baseline while 55.0% had grade 1 increased cholesterol (>199- 300 mg/dL), 3.3% had a grade 2 increase (>300-400 mg/dL), and 0.7% of subjects had grade 3 (>400 mg/dL) during the study.

6.4 Postmarketing

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of LUPRON DEPOT. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

During postmarketing surveillance, which includes other dosage forms and other patient populations, the following adverse reactions were reported.

Like other drugs in this class, mood swings, including depression, have been reported. There have been very rare reports of suicidal ideation and attempt. Many, but not all, of these patients had a history of depression or other psychiatric illness. Patients should be counseled on the possibility of development or worsening of depression during treatment with LUPRON.

Symptoms consistent with an anaphylactoid or asthmatic process have been rarely (incidence rate of about 0.002%) reported. Rash, urticaria, and photosensitivity reactions have also been reported.

Changes in Bone Density - Decreased bone density has been reported in the medical literature in men who have had orchiectomy or who have been treated with a GnRH agonist analog. In a clinical trial, 25 men with prostate cancer, 12 of whom had been treated previously with leuprolide acetate for at least six months, underwent bone density studies as a result of pain. The leuprolide-treated group had lower bone density scores than the nontreated control group. It can be anticipated that long periods of medical castration in men will have effects on bone density.

Pituitary apoplexy - During post-marketing surveillance, rare cases of pituitary apoplexy (a clinical syndrome secondary to infarction of the pituitary gland) have been reported after the

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0. CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuporelin Acetate	Title: Lupron-Depot		

61
60

administration of gonadotropin-releasing hormone agonists. In a majority of these cases, a pituitary adenoma was diagnosed, with a majority of pituitary apoplexy cases occurring within 2 weeks of the first dose, and some within the first hour. In these cases, pituitary apoplexy has presented as sudden headache, vomiting, visual changes, ophthalmoplegia, altered mental status, and sometimes cardiovascular collapse. Immediate medical attention has been required.

Localized reactions including induration and abscess have been reported at the site of injection.

Symptoms consistent with fibromyalgia (e.g., joint and muscle pain, headaches, sleep disorders, gastrointestinal distress, and shortness of breath) have been reported individually and collectively.

Cardiovascular System – Hypotension, Myocardial infarction, Pulmonary embolism

Respiratory, thoracic and mediastinal disorder – Interstitial lung disease

Hepato-biliary disorder: Serious drug-induced liver injury

Hemic and Lymphatic System - Decreased WBC

Central/Peripheral Nervous System - Convulsion, Peripheral neuropathy, Spinal fracture/paralysis

Endocrine System – Diabetes

Musculoskeletal System - Tenosynovitis-like symptoms

Urogenital System - Prostate pain

See other LUPRON DEPOT and LUPRON Injection package inserts for other reactions reported in women and pediatric populations.

7 DRUG INTERACTIONS

No pharmacokinetic-based drug-drug interaction studies have been conducted with LUPRON DEPOT. However, because leuprolide acetate is a peptide that is primarily degraded by peptidase and not by Cytochrome P-450 enzymes as noted in specific studies, and the drug is only about 46% bound to plasma proteins, drug interactions would not be expected to occur.

See Clinical Pharmacology (12.3).

61

7.1 Drug/Laboratory Test Interactions

Administration of LUPRON DEPOT in therapeutic doses results in suppression of the pituitary-gonadal system. Normal function is usually restored within three months after treatment is discontinued. Due to the suppression of the pituitary-gonadal system by LUPRON DEPOT, diagnostic tests of pituitary gonadotropic and gonadal functions conducted during treatment and up to three months after discontinuation of LUPRON DEPOT may be affected.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category X [see *Contraindications (4.2)*].

LUPRON DEPOT is contraindicated in women who are or may become pregnant while receiving the drug. Expected hormonal changes that occur with LUPRON DEPOT treatment increase the risk for pregnancy loss and fetal harm when administered to a pregnant woman. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Major fetal abnormalities were observed in rabbits after a single administration of the monthly formulation of LUPRON DEPOT on day 6 of pregnancy at doses of 0.00024, 0.0024, and 0.024 mg/kg (approximately 1/1600 to 1/16 the human dose based on body surface area using an estimated daily dose in animals and humans). Since a depot formulation was utilized in the study, a sustained exposure to leuprolide was expected throughout the period of organogenesis and to the end of gestation. Similar studies in rats did not demonstrate an increase in fetal malformations, however, there was increased fetal mortality and decreased fetal weights with the two higher doses of the monthly formulation of LUPRON DEPOT in rabbits and with the highest dose (0.024 mg/kg) in rats.

8.3 Nursing Mothers

LUPRON DEPOT is not indicated for women [see *Indications and Usage (1)*]. It is not known whether leuprolide is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from LUPRON DEPOT, a decision should be made to discontinue nursing or discontinue the drug taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

See LUPRON DEPOT-PED[®] (leuprolide acetate for depot suspension) labeling for the safety and effectiveness in children with central precocious puberty.

8.5 Geriatric Use

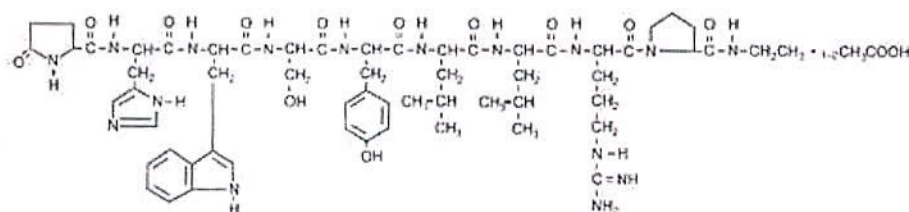
In the clinical trials for LUPRON DEPOT in prostate cancer, the majority (approximately 80%) of the subjects studied were at least 65 years of age. Therefore, the labeling reflects the pharmacokinetics, efficacy and safety of LUPRON DEPOT in this population.

10 OVERDOSAGE

There is no experience of overdosage in clinical trials. In rats, a single subcutaneous dose of 100 mg/kg (approximately 4,000 times the estimated daily human dose based on body surface area), resulted in dyspnea, decreased activity, and excessive scratching. In early clinical trials with daily subcutaneous leuprolide acetate, doses as high as 20 mg/day for up to two years caused no adverse effects differing from those observed with the 1 mg/day dose.

11 DESCRIPTION

Leuprolide acetate is a synthetic nonapeptide analog of naturally occurring gonadotropin-releasing hormone (GnRH). The analog possesses greater potency than the natural hormone. The chemical name is 5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl-D-leucyl-L-leucyl-L-arginyl-N-ethyl-L-prolinamide acetate (salt) with the following structural formula:



LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, become a suspension intended as an intramuscular injection to be given **ONCE EVERY 12 WEEKS**.

The front chamber of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (22.5 mg), polylactic acid (198.6 mg) and D-mannitol (38.9 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium

64
63

(7.5 mg), D-mannitol (75.0 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, become a suspension intended as an intramuscular injection to be given **ONCE EVERY 16 WEEKS**.

The front chamber of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (30 mg), polylactic acid (264.8 mg) and D-mannitol (51.9 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium (7.5 mg), D-mannitol (75.0 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration is available in a prefilled dual-chamber syringe containing sterile lyophilized microspheres which, when mixed with diluent, become a suspension intended as an intramuscular injection to be given **ONCE EVERY 24 WEEKS**.

The front chamber of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration prefilled dual-chamber syringe contains leuprolide acetate (45 mg), polylactic acid (169.9 mg), D-mannitol (39.7 mg), and stearic acid (10.1 mg). The second chamber of diluent contains carboxymethylcellulose sodium (7.5 mg), D-mannitol (75.0 mg), polysorbate 80 (1.5 mg), water for injection, USP, and glacial acetic acid, USP to control pH.

During the manufacture of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration, 30 mg for 4-month administration, and 45 mg for 6-month administration, acetic acid is lost, leaving the peptide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Leuprolide acetate, a GnRH agonist, acts as an inhibitor of gonadotropin secretion. Animal studies indicate that following an initial stimulation, continuous administration of leuprolide acetate results in suppression of ovarian and testicular steroidogenesis. This effect was reversible upon discontinuation of drug therapy.

Administration of leuprolide acetate has resulted in inhibition of the growth of certain hormone dependent tumors (prostatic tumors in Noble and Dunning male rats and DMBA-induced mammary tumors in female rats) as well as atrophy of the reproductive organs.

65
64

12.2 Pharmacodynamics

In humans, administration of leuprolide acetate results in an initial increase in circulating levels of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), leading to a transient increase in levels of the gonadal steroids (testosterone and dihydrotestosterone in males, and estrone and estradiol in premenopausal females). However, continuous administration of leuprolide acetate results in decreased levels of LH and FSH. In males, testosterone is reduced to castrate levels. In premenopausal females, estrogens are reduced to postmenopausal levels. These decreases occur within two to four weeks after initiation of treatment, and castrate levels of testosterone in prostatic cancer patients have been demonstrated for more than five years.

Leuprolide acetate is not active when given orally.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration in patients, mean peak plasma leuprolide concentration of 48.9 ng/mL was observed at 4 hours and then declined to 0.67 ng/mL at 12 weeks. Leuprolide appeared to be released at a constant rate following the onset of steady-state levels during the third week after dosing, providing steady plasma concentrations through the 12-week dosing interval. However, intact leuprolide and an inactive major metabolite could not be distinguished by the assay which was employed in the study. Detectable levels of leuprolide were present at all measurement points in all patients. The initial burst, followed by the rapid decline to a steady-state level, was similar to the release pattern seen with the monthly formulation.

LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration in sixteen orchiectomized prostate cancer patients, mean plasma leuprolide concentration of 59.3 ng/mL was observed at 4 hours and the mean concentration then declined to 0.30 ng/mL at 16 weeks. The mean plasma concentration of leuprolide from weeks 3.5 to 16 was 0.44 ± 0.20 ng/mL (range: 0.20-1.06). Leuprolide appeared to be released at a constant rate following the onset of steady-state levels during the fourth week after dosing, providing steady plasma concentrations throughout the 16-week dosing interval. However, intact leuprolide and an inactive major metabolite could not be distinguished by the assay which was employed in the study. The initial

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuprorelin Acetate		Title: Lupron-Depot	

burst, followed by the rapid decline to a steady-state level, was similar to the release pattern seen with the other depot formulations.

LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

Following a single injection of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration in 26 prostate cancer patients, mean peak plasma leuprolide concentration of 6.7 ng/mL was observed at 2 hours and the mean concentration then declined to 0.07 ng/mL at 24 weeks. Leuprolide appeared to be released continuously following the onset of steady-state levels during the third week after dosing providing steady plasma concentrations through the 24-week dosing interval. The initial burst, followed by the rapid decline to a steady-state level, was similar to the release pattern seen with the other depot formulations. In this study, mean leuprolide plasma concentration-time profiles were similar after the first and second dose.

Distribution

The mean steady-state volume of distribution of leuprolide following intravenous bolus administration to healthy male volunteers was 27 L. *In vitro* binding to human plasma proteins ranged from 43% to 49%.

Metabolism

In healthy male volunteers, a 1 mg bolus of leuprolide administered intravenously revealed that the mean systemic clearance was 7.6 L/h, with a terminal elimination half-life of approximately 3 hours based on a two compartment model.

In rats and dogs, administration of ¹⁴C-labeled leuprolide was shown to be metabolized to smaller inactive peptides, a pentapeptide (Metabolite I), tripeptides (Metabolites II and III) and a dipeptide (Metabolite IV). These fragments may be further catabolized.

The major metabolite (M-I) plasma concentrations measured in 5 prostate cancer patients reached maximum concentration 2 to 6 hours after dosing and were approximately 6% of the peak parent drug concentration. One week after dosing, mean plasma M-I concentrations were approximately 20% of mean leuprolide concentrations.

Excretion

Following administration of LUPRON DEPOT 3.75 mg to 3 patients, less than 5% of the dose was recovered as parent and M-I metabolite in the urine.

Special Populations

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuporelin Acetate	Title: Lupron-Depot		

The pharmacokinetics of the drug in hepatically and renally impaired patients have not been determined.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Two-year carcinogenicity studies were conducted in rats and mice. In rats, a dose-related increase of benign pituitary hyperplasia and benign pituitary adenomas was noted at 24 months when the drug was administered subcutaneously at daily doses (0.6 to 4 mg/kg). There was a significant but not dose-related increase of pancreatic islet-cell adenomas in females and of testicular interstitial cell adenomas in males (highest incidence in the low dose group). In mice, no pituitary abnormalities were observed at a dose as high as 60 mg/kg for two years. Patients have been treated with leuprolide acetate for up to three years with doses as high as 10 mg/day and for two years with doses as high as 20 mg/day without demonstrable pituitary abnormalities.

Genotoxicity studies were conducted with leuprolide acetate using bacterial and mammalian systems. These studies provided no evidence of mutagenic effects or chromosomal aberrations.

Leuprolide may reduce male and female fertility. Administration of leuprolide acetate to male and female rats at dose of 0.024, 0.24, and 2.4 mg/kg as monthly depot formulation for up to 3 months (approximately as low as 1/30 of the human dose based on body surface area using an estimated daily dose in animals and humans) caused atrophy of the reproductive organs, and suppression of reproductive function. These changes were reversible upon cessation of treatment. Clinical and pharmacologic studies in adults (≥ 18 years) with leuprolide acetate and similar analogs have shown reversibility of fertility suppression when the drug is discontinued after continuous administration for periods of up to 24 weeks.

Clinical and pharmacologic studies in adults (≥ 18 years) with leuprolide acetate and similar analogs have shown reversibility of fertility suppression when the drug is discontinued after continuous administration for periods of up to 24 weeks.

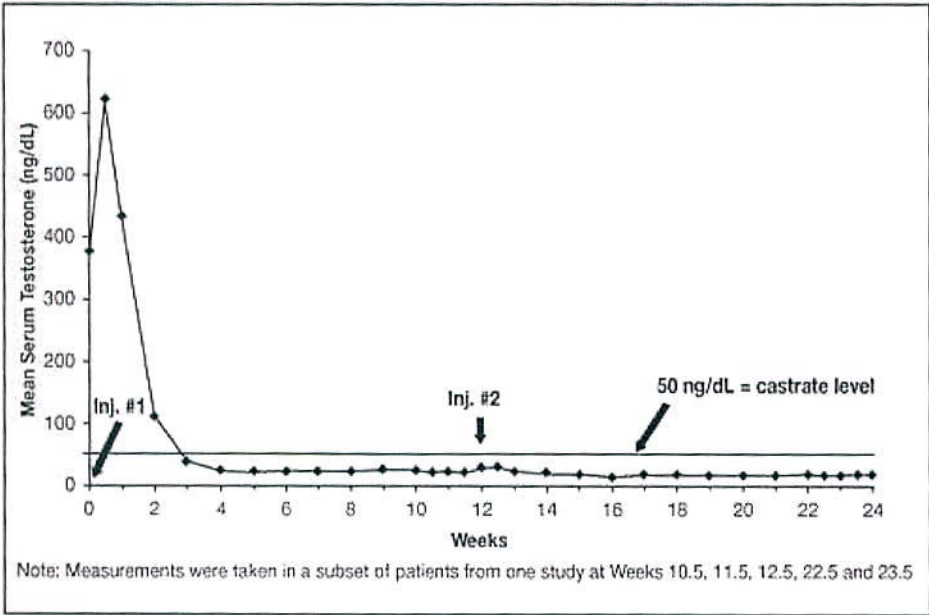
14 CLINICAL STUDIES

14.1 LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration

In clinical studies, serum testosterone was suppressed to castrate within 30 days in 87 of 92 (95%) patients and within an additional two weeks in three patients. Two patients did not suppress for 15 and 28 weeks, respectively. Suppression was maintained in all of these patients with the exception of transient minimal testosterone elevations in one of them, and in another an increase in serum testosterone to above the castrate range was recorded during the 12 hour

observation period after a subsequent injection. This represents stimulation of gonadotropin secretion.

Figure 1. LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-Month Administration Mean Serum Testosterone Concentrations



An 85% rate of "no progression" was achieved during the initial 24 weeks of treatment. A decrease from baseline in serum PSA of $\geq 90\%$ was reported in 71% of the patients and a change to within the normal range (≤ 3.99 ng/mL) in 63% of the patients.

Periodic monitoring of serum testosterone and PSA levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. It should be noted that results of testosterone determinations are dependent on assay methodology. It is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

14.2 LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration

In an open-label, noncomparative, multicenter clinical study of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration, 49 patients with stage D2 prostatic adenocarcinoma (with no prior treatment) were enrolled. The objectives were to determine whether a 30 mg depot formulation of leuprolide injected once every 16 weeks would reduce and maintain serum testosterone levels at castrate levels (≤ 50 ng/dL), and to assess the safety of the formulation. The study was divided

into an initial 32-week treatment phase and a long-term treatment phase. Serum testosterone levels were determined biweekly or weekly during the first 32 weeks of treatment. Once the patient completed the initial 32-week treatment period, treatment continued at the investigator's discretion with serum testosterone levels being done every 4 months prior to the injection.

In the majority of patients, testosterone levels increased 50% or more above the baseline during the first week of treatment. Mean serum testosterone subsequently suppressed to castrate levels within 30 days of the first injection in 94% of patients and within 43 days in all 49 patients during the initial 32-week treatment period. The median dosing interval between injections was 112 days. One escape from suppression (two consecutive testosterone values greater than 50 ng/dL after castrate levels achieved) was noted at Week 16. In this patient, serum testosterone increased to above the castrate range following the second depot injection (Week 16) but returned to the castrate level by Week 18. No adverse reactions were associated with this rise in serum testosterone. A second patient had a rise in testosterone at Week 17, then returned to the castrate level by Week 18 and remained there through Week 32. In the long-term treatment phase two patients experienced testosterone elevations, both at Week 48. Testosterone for one patient returned to the castrate range at Week 52, and one patient discontinued the study at Week 48 due to disease progression.

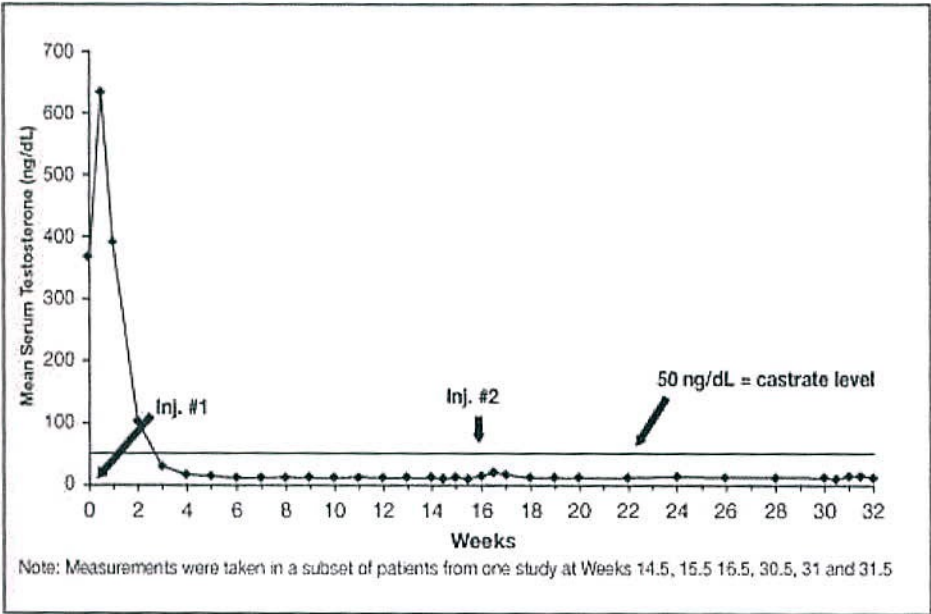
Secondary efficacy endpoints evaluated in the study were the objective tumor response as assessed by clinical evaluations of tumor burden (complete response, partial response, objectively stable and progression) and evaluations of changes in prostatic involvement and prostate-specific antigen (PSA). These evaluations were performed at Weeks 16 and 32 of the treatment phase. The long-term treatment phase monitored PSA at each visit (every 16 weeks). The objective tumor response analysis showed "no progression" (i.e. complete or partial response, or stable disease) in 86% (37/43) of patients at Week 16, and in 77% (37/48) of patients at Week 32. Local disease improved or remained stable in all patients evaluated at Week 16 and/or 32. For patients with elevated baseline PSA, 50% (23/46) had a normal PSA (less than 4.0 ng/mL) at Week 16, and 51% (19/37) had a normal PSA at Week 32.

Periodic monitoring of serum testosterone and PSA levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. It should be noted that results of testosterone determinations are dependent on assay methodology. It is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

Using historical comparisons, the safety and efficacy of LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration appear similar to the other LUPRON DEPOT formulations.

20
69

Figure 2. LUPRON DEPOT 30 mg for 4-Month Administration Mean Serum Testosterone Concentrations



14.3 LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration

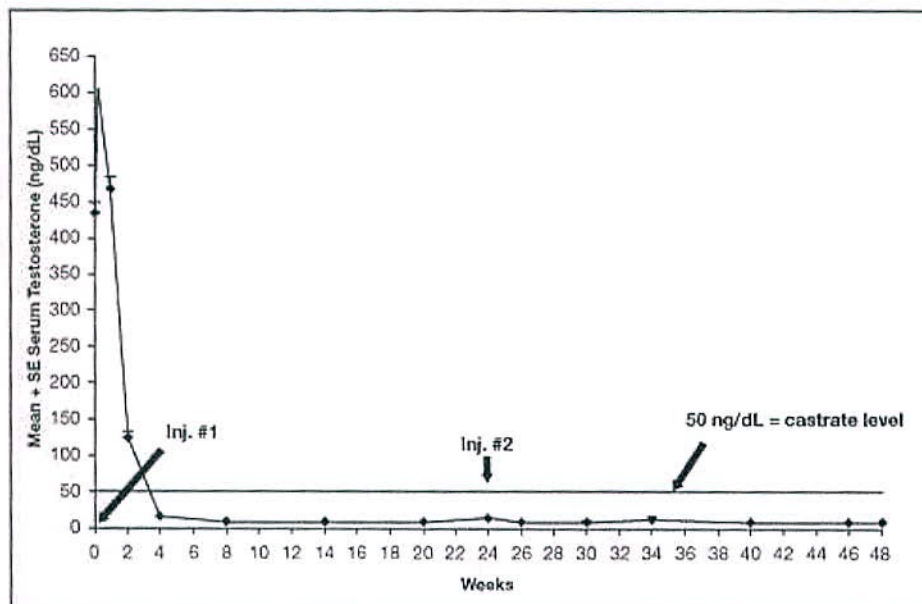
An open-label, non-comparative, multicenter clinical study of LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration enrolled 151 patients with prostate cancer. The study drug was administered as two intramuscular injections of LUPRON DEPOT 45 mg at 24 week intervals (139/151 received 2 injections), and patients were followed for a total of 48 weeks.

Among 148 patients who had testosterone value at Week 4, serum testosterone was suppressed to castrate levels (< 50 ng/dL) from Week 4 through Week 48 in an estimated 93.4% (two-sided 95% CI: 89.2%, 97.6%) of patients. One patient failed to achieve testosterone suppression by Week 4, and eight patients had escapes from suppression (any testosterone value > 50 ng/dL after castrate levels were achieved). Mean testosterone levels increased to 608 ng/dL from a baseline of 435 ng/dL during the first week of treatment. By Week 4, the mean testosterone concentration had decreased to below castrate levels (16 ng/dL).

Periodic monitoring of serum testosterone levels is recommended, especially if the anticipated clinical or biochemical response to treatment has not been achieved. Testosterone determinations are dependent on assay methodology and it is advisable to be aware of the type and precision of the assay methodology to make appropriate clinical and therapeutic decisions.

Figure 3 below shows the mean testosterone concentration at various time points.

Figure 3. LUPRON DEPOT 45 mg for 6-Month Administration Serum Testosterone Concentrations (Mean + SE)



15 REFERENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63; 1172-1193.
4. Polovich, M., White, J.M., & Kelleher, L.O. (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd Ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuporelin Acetate	Title: Lupron-Depot		

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration (NDC 0074-3346-03), 30 mg for 4-month administration (NDC 0074-3683-03), 45 mg for 6-month administration (NDC 0074-3473-03) contains:

- one prefilled dual-chamber syringe containing needle with LuproLoc® safety device
- one plunger
- two alcohol swabs
- a complete prescribing information enclosure

The prefilled dual-chamber syringe contains sterile lyophilized microspheres of leuprolide acetate incorporated in a biodegradable lactic acid polymer.

When mixed with 1.5 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 22.5 mg for 3-month administration is administered as a single intramuscular injection **EVERY 12 WEEKS**.

When mixed with 1.5 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 30 mg for 4-month administration is administered as a single intramuscular injection **EVERY 16 WEEKS**.

When mixed with 1.5 mL of accompanying diluent, LUPRON DEPOT 45 mg for 6-month administration is administered as a single intramuscular injection **EVERY 24 WEEKS**.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15–30°C (59–86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Information for Patients

Patients should be informed that:

- If they experience an allergic reaction to other drugs like LUPRON DEPOT, they should not use this drug.
- The most common side effects associated with LUPRON DEPOT are hot flashes, pain (especially joint pain and back pain), injection site pain and fatigue.
- LUPRON DEPOT may cause impotence.
- The increase in testosterone that occurs during the first weeks of therapy can cause an increase in urinary symptoms or pain.

Document ID: uspi-0067	Status: HA Approved	Version: 7.0, CURRENT	Current Appr. USPI Date: 7/10/2013
Generic Name: Leuporelin Acetate	Title: Lupron-Depot		

- If they have metastatic cancer to the spine or urinary tract, they need close medical attention during the first weeks of therapy.
- They should notify their doctor if they develop new or worsened symptoms after beginning LUPRON DEPOT treatment.

Manufactured for
AbbVie Inc.
North Chicago, IL 60064
by Takeda Pharmaceutical Company Limited
Osaka, Japan 540-8645

03-A853 July, 2013

RESPUESTA DEL PERITO

SOLICITUD NUMERO:

3658 - 2007

1.- SOLICITANTE:

TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

FECHA SOLICITUD:

17/12/2007

2.- TITULO: (No mayor de 330 caracteres)

Composición de liberación sostenida que comprende un polímero de ácido láctico, un péptido y ácido esteárico; procedimiento para preparar dicha composición; agente terapéutico para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, cáncer de mama; y usos.

3.- PERITO:

Álvaro Luis Martínez Fuenzalida

4.- RESULTADO DEL EXAMEN PERICIAL:

☐

SE RECOMIENDA LA CONCESIÓN DE LA PATENTE

☐

LA SOLICITUD NO CUMPLE CON LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY Y EL REGLAMENTO

☒

CON OBSERVACIONES

5.- ESTE INFORME SE BASA EN LA SIGUIENTE DOCUMENTACIÓN PRESENTADA :

HOJA TÉCNICA PRESENTADA ORIGINALMENTE CON FECHA :

HOJA TÉCNICA PRESENTADA CON FECHA :

MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS :

PRESENTADAS ORIGINALMENTE CON FECHA:

MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS : 2, 4, 20, 23, 27-29, 32, 36, 44, 59 y 75

PRESENTADAS CON FECHA : 24/10/2011

MEMORIA DESCRIPTIVA, PAGINAS :

PRESENTADAS CON FECHA :

REIVINDICACIONES :

PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA:

REIVINDICACIONES : 1 - 37

PRESENTADAS CON FECHA : 24/10/2011

REIVINDICACIONES :

PRESENTADAS CON FECHA :

REIVINDICACIONES :

PRESENTADAS CON FECHA :

DIBUJOS, LAMINAS :

PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA:

SECUENCIAS :

PRESENTADAS EN LA SOLICITUD CON FECHA:

DIBUJOS, LAMINAS : 1/5 - 5/5

PRESENTADAS CON FECHA : 24/10/2011

SECUENCIAS :

PRESENTADAS CON FECHA :

6.- PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD (ARTICULO 34 DE LA LEY Y ARTÍCULOS 59 A 62 DEL REGLAMENTO):

☐

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg) Y CORRESPONDE(N) A LA SOLICITUD CHILENA.

☒

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg). PERO SUSTENTA(N) LO REIVINDICADO EN LA SOLICITUD.

☐

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD(ES) HA(N) SIDO PRESENTADA(S) DENTRO DEL PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg). PERO NO SUSTENTA(N) LO REIVINDICADO EN LA SOLICITUD. NO SERÁ(N) CONSIDERADA(S).

☐

LA(S) COPIA(S) DE PRIORIDAD HA(N) SIDO PRESENTADA(S) FUERA DE PLAZO (Art 34 Ley y 60 Reg). NO SERÁ(N) CONSIDERADA(S).

☐

NO DECLARA PRIORIDAD.

☒

OTRO TIPO DE OBSERVACIÓN, VER ÍTEM 15.

RECEPCIÓN:



8283

7.- CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES (CIP 7):				SOLICITUD NUMERO:
A61K 9/52	A61K 9/16	A61K 9/50	A61K 9/58	3658 - 2007
A61K 38/02	A61K 38/09	A61P 15/00	A61P 35/00	
8.- CAMPO DE LA BÚSQUEDA:				
A61K A61P				
Bases de datos consultadas: INAPI, Google Patents, Espacenet, Epoline, IPDL de la Japan Patent Office.				
9.- RESULTADO DE BÚSQUEDA DEL ESTADO DE LA TÉCNICA:				
CATEGORÍA	CITA DEL DOCUMENTO CON INDICACIÓN DE LAS PARTES RELEVANTES			REIVINDICACIONES AFECTADAS
<u>BÚSQUEDA NACIONAL:</u>				
A	D1 CL 0848-1977, Fildes, F.J. <i>et al.</i> IMPERIAL CHEMICAL (GB). 08/11/1978			Ninguna
A, W	D2 CL 0778-1991, Okada, H. <i>et al.</i> TAKEDA PHARMA. (JP). 19/02/1992 EP Presentación europea asociada: EP 0442671 (D8)			Ninguna
A	D3 CL 1265-1997, Vlaminc, K. <i>et al.</i> JANSSEN PHARMA. (BE). 09/03/1998 Presentación internacional asociada: WO 97/49402 (D9)			Ninguna
A, W	D4 CL 2693-2000, Igari, Y. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL INDUST. (JP). 20/07/2001 Presentación internacional asociada: WO 99/44590 (D10)			Ninguna
A, W	D5 CL 1434-2002, Yamamoto, K. <i>et al.</i> TAKEDA PHARMA. (JP). 24/04/2003			Ninguna
A	D6 CL 0259-2006, Ashworth, J. <i>et al.</i> GRUNENTHAL (DE). 07/07/2006			Ninguna
<u>BÚSQUEDA INTERNACIONAL:</u>				
A, W	D7 EP 1048301 A1, Saikawa, A. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL IND. (JP). 02/11/2000			Ninguna
A, W	D8 EP 0442671 A2, Okada, H. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL (JP). 21/08/1991 Presentación nacional asociada: CL 0778-1991 (D2)			Ninguna
A	D9 WO 97/49402 A1, Vlaminc, K. <i>et al.</i> JANSSEN PHARMA. (BE). 31/12/1997 Presentación nacional asociada: CL 1265-1997 (D3)			Ninguna
A, W	D10 WO 99/44590 A1, Igari, Y. <i>et al.</i> TAKEDA CHEMICAL IND. (JP). 10/09/1999 CL Presentación nacional asociada: CL 2693-2000 (D4)			Ninguna
A, W	D11 WO 03/002092 A2, Yamamoto, K. <i>et al.</i> TAKEDA PHARMA. (JP). 09/01/2003			Ninguna
----- Ω -----				
<u>NOTA:</u> La búsqueda complementaria no arrojó documentación relevante para el análisis de la presente solicitud.				
X : DOCUMENTO RELEVANTE POR SÍ SOLO. Y : DOCUMENTO RELEVANTE EN COMBINACIÓN CON OTRO DE LA MISMA CATEGORÍA. A : ESTADO DE LA TÉCNICA. C : DOCUMENTO CITADO EN LA SOLICITUD. P : DOCUMENTO PUBLICADO ENTRE LA FECHA DE PRESENTACIÓN Y DE PRIORIDAD DE LA SOLICITUD.		E : ANTERIOR A LA PRIORIDAD DE LA SOLICITUD, PERO PUBLICADO DESPUÉS QUE LA SOLICITUD M : DOCUMENTO MIEMBRO DE LA MISMA FAMILIA DE PATENTES. O : DOCUMENTO DE OPOSICIÓN. D : DOBLE PROTECCIÓN Z : EN ESPERA DE MAYOR INFORMACIÓN. W : VER ÍTEM 15.		

10.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)		SOLICITUD NUMERO:	
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LAS REIVINDICACIONES: NO ☐ SI ☒		3658 - 2007	
NÚMERO DE REIVINDICACIONES PRESENTADAS: 37			
TIPO DE OBSERVACIÓN:		REIVINDICACIONES AFECTADAS	
NO TIENE APLICACIÓN INDUSTRIAL (Artículo 36 LEY)			
FALTA NOVEDAD (Artículo 33 LEY)			
FALTA NIVEL INVENTIVO (Artículo 35 LEY)			
NO DEFINE CLARAMENTE LA INVENCION (Artículos 41 y 44 REGLAMENTO)			
FALTAN CARACTERÍSTICAS ESENCIALES (Artículos 41 y 43 REGLAMENTO)			
FALTA SUSTENTO EN MEMORIA (Artículo 41 REGLAMENTO)			
CONTENIDO NO AUTOSUFICIENTE (Artículo 41 REGLAMENTO)			
NO HAY UNIDAD DE INVENCION (Artículos 40 y 44 REGLAMENTO)			
PREÁMBULO Y CARACTERIZACIÓN (Artículo 43 REGLAMENTO)			
FALTA LA PALABRA "CARACTERIZADO" (Artículo 42 Y 43 REGLAMENTO)			
NO HAY ENLACE APROPIADO (Artículos 40 y 44 REGLAMENTO)			
EXCLUSIÓN DE PATENTABILIDAD (Artículo 37 LEY, LETRA d)			
OTRAS: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)		1-37	
11.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA HOJA TÉCNICA: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LA HOJA TÉCNICA: NO ☐ SI ☒			
☐ FALTA CAMPO DE APLICACIÓN (Si procede)			
☐ NO MENCIONA PROBLEMA TÉCNICO QUE RESUELVE			
☐ NO HAY RESUMEN DE ETAPAS Y/O ELEMENTOS BÁSICOS			
☒ MODIFICAR EL TÍTULO			
12.- EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA: NO ☒ SI ☐			
☐ NO MENCIONA EL CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO CITA EL PROBLEMA TÉCNICO QUE LA INVENCION ABORDA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO HACE REFERENCIA AL ESTADO DEL ARTE (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO CITA DOCUMENTOS CON SU NÚMERO DE PUBLICACIÓN (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION NO ES CLARA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION NO PERMITE REPRODUCIR LA (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ NO HAY INDICACIÓN DE DEPÓSITO DE MATERIAL BIOLÓGICO (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LA MEMORIA NO INCLUYE, AL MENOS, UN EJEMPLO DE APLICACIÓN (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ EL / LOS EJEMPLO(S) NO ESTÁN DETALLADOS (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LOS EJEMPLOS NO CORRESPONDEN A LA MISMA UNIDAD DE INVENCION (Artículo 39 y 40 REGLAMENTO)			
☐ NO DESCRIBE LOS DIBUJOS (Si procede) (Artículo 39 REGLAMENTO)			
☐ LAS UNIDADES NO ESTÁN EXPRESADAS EN SISTEMA MÉTRICO DECIMAL (Artículos 35 REGLAMENTO)			
☐ OTRAS: (VER ÍTEM 15)			
13.- EVALUACIÓN DE LOS DIBUJOS: (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
HAY OBSERVACIONES A LA PRESENTACIÓN DE LOS DIBUJOS: NO ☒ SI ☐			
☐ LOS DIBUJOS CONTIENEN TEXTOS EXPLICATIVOS			
☐ FALTA CLARIDAD EN LAS LÁMINAS / FIGURAS			
☐ LOS DIBUJOS TIENEN COTAS O FALTA PROPORCIONALIDAD ENTRE LAS PARTES			
☐ OTRAS: (VER ÍTEM 15)			
14.- AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL (Artículo 49 REGLAMENTO): (VER ARGUMENTACIÓN EN ÍTEM 15)			
• AMPLIACIÓN CONTENIDO ORIGINAL MEMORIA DESCRIPTIVA NO ☒ SI ☐ OTRA ☐			
• AMPLIACIÓN CONTENIDO ORIGINAL DE LAS REIVINDICACIONES NO ☒ SI ☐ OTRA ☐			

15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO: 3658 – 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
6	PRONUNCIAMIENTO SOBRE LA PRIORIDAD Después de analizar el nuevo pliego presentado por el solicitante en respuesta a las correcciones que este perito solicitó en su Informe Pericial, se puede constatar que las 37 reivindicaciones que conforman el nuevo pliego se encuentran plenamente sustentadas en las prioridades provisionales norteamericanas invocadas US 60/875.364 de fecha 18/12/2006 y US 60/917.401 de fecha 11/05/2007. Además, este perito realizará una búsqueda complementaria para verificar que durante el periodo transcurrido entre la entrega del Informe Pericial (11/07/2011) y la respuesta del solicitante no haya sido publicado ningún documento que eventualmente pudiese afectar algún requisito fundamental de patentabilidad de esta solicitud, para efectos de lo cual se considerará como <u>fecha de búsqueda complementaria del estado de la técnica nacional e internacional</u> , la fecha de prioridad invocada de mayor antigüedad: <u>18/12/2006</u> .	
14	AMPLIACIÓN DEL CONTENIDO ORIGINAL Con fecha posterior a la presentación original del pliego de reivindicaciones de fecha 28/12/2007 y al mismo tiempo posterior a la fecha 26/02/2008 en que se aceptó la tramitación de la presente solicitud, se hizo efectiva la presentación de un segundo pliego corregido de fecha 24/10/2011, motivo por el cual a continuación este perito procederá a analizar la validez de este segundo pliego presentado por el Sr. Solicitante, en pos de evaluar la eventual ampliación que este pudiese presentar respecto los contenidos originalmente presentados. Este segundo pliego corregido se encuentra conformado por 37 reivindicaciones —35 cláusulas menos respecto al primer pliego analizado en el Informe Pericial—, el que se encuentra conformado tanto por cláusulas derivadas del pliego original que han sido modificadas como por una nueva cláusula R1 que ha sido añadida, por tanto a continuación se procederá a evaluar si estas modificaciones revisten ampliación respecto de los contenidos presentados originalmente. Tanto los contenidos divulgados por la cláusula de producto R1 como por la cláusula de procedimiento R22 —siendo ambas las únicas cláusulas independientes del presente pliego—, presentan contenidos más acotados que en el pliego original, puesto que básicamente incorporan dos especificaciones adicionales consistentes, por un lado, en que se detalla claramente cual es la sustancia fisiológicamente activa involucrada mediante la divulgación de la secuencia del péptido (Inicialmente divulgado en R6), y por otro lado, en que se especifica que la composición de liberación sostenida además contiene ácido esteárico (inicialmente divulgado en R25). Tanto las cláusulas dependientes de R1, tales como R2-R21 y R33-R37, como las dependientes de R22, tales como R23-R32, encuentran sustento directo sobre las cláusulas del pliego original R2, R7, R8, R26, R27, pg.35/línea1 (para R7), R28-R41, R66-R67, R71 y R72, para el caso de las dependientes de R1, y sobre las cláusulas del pliego original R43-R52, para el caso de las dependientes de R22. Además, los contenidos divulgados a través de las nuevas páginas de la memoria descriptiva tampoco presentan contenidos adicionales que impliquen ampliación de las materias divulgadas originalmente. Por tanto, dado que tanto R1 como R22 —y sus dependientes— han sido modificadas sin alterar los alcances que sus contenidos originalmente presentaban, es posible constatar que nos encontramos en presencia de conceptos inventivos equivalentes a los inicialmente planteados en el pliego original. En vista de las diferentes modificaciones implementadas en el pliego de reivindicaciones corregido incorporado en la presente solicitud, este perito estima que estas modificaciones no revisten ampliación del contenido presentado originalmente, y por tanto el pliego de fecha 24/10/2011 será considerado válido, además de ser el pliego de reivindicaciones que se tomará en cuenta a la hora de proceder con la totalidad de los análisis atinentes a la realización de la presente Respuesta del Perito.	
10	EVALUACIÓN DEL CONTENIDO DE LAS REIVINDICACIONES Resumen de las reivindicaciones (R). De aquí en adelante para designar 'peso molecular promedio en peso' y 'peso molecular promedio en número', se utilizarán los acrónimos Mp y Mn. Para designar la hormona liberadora de hormona luteinizante se utilizará el acrónimo LH-RH. Además, los conceptos 'Concentración plasmática máxima' y 'Área bajo la curva' serán designados —mediante las abreviaciones comúnmente utilizadas en la técnica—, Cmax y AUC (donde esta última abreviación deriva de la expresión inglesa <i>Area Under the Curve</i>). El presente pliego consta de 37 reivindicaciones, estas son: R1: Composición de liberación sostenida, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es de 11000-27000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 15-35%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, y donde dicha composición además contiene ácido esteárico. R2: Composición de acuerdo a R1, porque el Mp del polímero de ácido láctico es uno cualquiera seleccionado entre: (i) 11600 y 20000; y (ii) 19000 y 27000. R3: Composición de acuerdo a R1, porque la sustancia fisiológicamente activa es un péptido de fórmula 5-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C ₂ H ₅ . R4: Composición de acuerdo a R1, porque el contenido de la sustancia fisiológicamente activa es de 17-26%p/p con respecto al total de la microcápsula.	

(La evaluación del contenido de las reivindicaciones continúa en próxima página)

	15.- ARGUMENTACIÓN ANALISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):	SOLICITUD NUMERO: 3658 – 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
10	R5-R7: Composición de acuerdo a R1, porque la relación entre el ácido graso y el total de la microcápsulas es de 0,01-50%p/p; porque la cantidad de ácido graso a ser agregada es de 0,1-10 moles por cada 1 mol del péptido fisiológicamente activo; porque una cantidad de dicho ácido esteárico a ser agregada es de 0,25 a 2 moles con respecto a un mol del péptido fisiológicamente activo soluble en agua o su sal. R8-R9: Composición de acuerdo a R1, porque es fácilmente dispersable en un medio de dispersión; porque es estable por al menos 24 horas después de la dispersión. R10-R12: Composición de acuerdo a R2, porque el Mp del polímero de ácido láctico es entre 16000-20000, respetando una relación entre Mp y Mn mayor a 1,9; porque el Mp del polímero de ácido láctico es entre 19000-27000, respetando una relación entre Mp y Mn mayor a 1,5. R13-R18: Composición de acuerdo a R1, porque el polímero de ácido láctico es ácido poliláctico o poliláctido; porque el polímero de ácido láctico es ácido poli-DL-Láctico p poli-DL-láctido; porque el polímero de ácido láctico es un polímero de ácido láctico-ácido glicólico; porque la relación entre ácido láctico/ácido glicólico en el polímero es entre 60/40 y 99,9/0,1; porque el polímero contiene un polímero menor o igual a 5000, cuyo contenido es menor o igual a 5%p/p; porque el polímero contiene un polímero menor o igual a 3000, cuyo contenido es menor o igual a 1,5%p/p; porque el polímero contiene un polímero menor o igual a 1000, cuyo contenido es menor o igual a 0,1%p/p. R19-R21: Composición de acuerdo a R2, porque el Mp del polímero de ácido láctico comprendido entre 11600-20000, es de 12000-19000 o de 13000-18000; porque el Mp del polímero de ácido láctico comprendido entre 19000-27000, es de 19500-26500. R22: Método para la preparación de una composición de liberación sostenida que contiene una sustancia fisiológicamente activa entre 15-35%p/p respecto al total de la microcápsula y además contiene ácido esteárico, que comprende los pasos de: (i) Preparar una 1° solución: polímero de ácido láctico en un solvente volátil inmiscible en agua; (ii) Preparar una 2° solución: péptido fisiológicamente activo en un solvente miscible en agua; (iii) Preparar una 3° solución: Mezclar 1° solución y 2° solución; (iv) Agregar el ácido esteárico a cualquiera de las tres soluciones de las etapas anteriores; (v) Preparar emulsión Aceite/Agua: Mezclar 3° solución con una 4° solución acuosa tensoactiva; (vi) Retirar el 1° y 2° solvente de la microcápsula mediante un método de secado en agua a una temperatura entre 15-35°C; donde la sustancia fisiológicamente activa es un péptido 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z. R23-R24: Método de acuerdo a R42, porque el Mp del polímero de ácido láctico es entre 1600-20000 o entre 19000-27000. R25-R32: Método de acuerdo a R42, porque para disolver el polímero de ácido láctico en la 1° solución se utiliza un tercer solvente miscible en agua; porque las temperaturas de la 3° y 4° solución utilizadas en la preparación de la emulsión Aceite/Agua son entre 15-35°C; porque un ácido graso se agrega adicionalmente a la 1° y/o 2° o 3° solución; porque el ácido graso se disuelve en la 2° solución; porque la cantidad de la sustancia fisiológicamente activa en la 3° solución es de 17-50%p/p o 19-38%p/p o 20-23%p/p. R33: Composición farmacéutica, porque comprende la composición de liberación sostenida definida en R1. R34: Agente profiláctico o terapéutico para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama o un agente anticonceptivo, porque comprende la composición de liberación sostenida definida en R1. R35: Agente profiláctico para la recurrencia del cáncer de mama premenopáusico postoperatorio, porque comprende la composición definida en R1. R36: Uso de la composición definida en R1, porque sirve para la elaboración de un agente profiláctico o terapéutico útil para cáncer de próstata, hiperplasia prostática, endometriosis, fibroide uterino, fibroma uterino, pubertad precoz, dismenorrea, o cáncer de mama o un agente anticonceptivo. R37: Uso de la composición definida en R1, porque sirve para la elaboración de un agente profiláctico útil para la recurrencia del cáncer de mama premenopáusico postoperatorio. Exclusión de patentabilidad Las exclusiones de patentabilidad de acuerdo al artículo 37 letra d de la Ley 19.039 han sido subsanadas en su totalidad por el Sr. Solicitante, de acuerdo a lo sugerido por este perito en su Informe Pericial. No define claramente la invención Las observaciones por falta de claridad han sido subsanadas por el Sr. Solicitante, mediante readecuación o eliminación de las cláusulas afectadas, por tanto encontrándose el presente pliego acorde a los artículos 41 y 44 del reglamento de la Ley 19.039. Otras Para corregir algunas faltas de ortografía y/o redacción y/o de forma y/o de otra índole detectadas en el pliego, por favor remitirse directamente al texto, donde estas se encuentran debidamente señaladas mediante un asterisco en el margen derecho de las páginas que conforman el pliego de reivindicaciones. (El análisis de unidad de invención comienza en próxima página)	

	15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):	SOLICITUD NUMERO: 3658 - 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
10	ANÁLISIS DE UNIDAD DE INVENCIÓN El problema de la técnica al que la presente invención pretende dar solución, consiste en proporcionar nuevas composiciones de liberación sostenida mejoradas. En particular, la presente invención provee composiciones de liberación sostenida que comprenden una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido biológicamente activo hidrosoluble disperso uniformemente en una microcápsula compuesta a su vez por un polímero de ácido láctico (o una de sus sales), donde el Mp de dicho polímero es entre 11000-27000, donde dicha sustancia activa constituye entre 15-35%p/p respecto a la microcápsula total y donde dicha sustancia fisiológicamente activa es el péptido definido por la fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z. Como la presente invención corresponde a una solución al problema técnico inicialmente planteado, esta solicitud podría efectivamente ser considerada como un concepto único inventivo. Por tanto, la presente solicitud sí posee un único concepto inventivo y, en consecuencia, posee unidad de invención, de este modo estando acorde con lo establecido en el Art. 40 y 44 del reglamento. Luego, el único concepto inventivo identificado en la presente solicitud es: Composición de liberación sostenida, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es de 11000-27000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 15-35%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z, y donde dicha composición además contiene ácido esteárico. Reivindicación R1-R37. Este perito procederá a analizar la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial del único concepto común inventivo identificado en el pliego de reivindicaciones corregido de la presente de autos, asumiendo que el Sr. Solicitante incorporará en el pliego de reivindicaciones las enmiendas sugeridas en la presente Respuesta del Perito. ANÁLISIS DE NOVEDAD Este análisis se realizará para el único concepto común inventivo identificado en esta solicitud de acuerdo a lo establecido previamente en el análisis de unidad de invención. Reivindicación R1-R37. Dado a que los documentos D7, D8 (nacional D2), D10 (nacional D4) y D11 identificados en el estado de la técnica detallados en el Informe Pericial de fecha 11/07/2011 se adelantaban al concepto común inventivo presentado originalmente, y además, considerando que el presente pliego corregido circunscribe un nuevo concepto inventivo más acotado, puesto que no sólo define estructuralmente -mediante su secuencia- un péptido correspondiente a la sustancia fisiológicamente activa sino que adicionalmente especifica que la composición de liberación sostenida contiene ácido esteárico; a continuación solamente se procederá a reanalizar los documentos D7, D8, D10 y D11, pues se subentiende que ninguno de los documentos que no afectaron la novedad del pliego original será capaz de afectar la novedad de la presente de autos (para acceder al análisis de los contenidos divulgados por todos los documentos recién citados, por favor remitirse al Informe Pericial). En el caso particular de los documentos D8 y D10, ninguno de ellos hace alusión a un péptido definido por la fórmula divulgada en la cláusula principal del presente pliego. Por otra parte, ninguno de los documentos D7 y D11 sugiere textualmente el uso de ácido esteárico como ingrediente clave dentro de la composición. Luego, las modificaciones implementadas por el Sr. solicitante han permitido salvar la falta de novedad. A la vista del estado de la técnica citado, las reivindicaciones R1 a R37 pertenecientes al único concepto común inventivo identificado en la solicitud, sí son novedosas, cumpliendo de este modo con los requerimientos del Artículo 33 de la Ley 19.039. ANÁLISIS DE NIVEL INVENTIVO Este análisis de inventividad se realizará para el único concepto común inventivo identificado en esta solicitud de acuerdo a lo establecido previamente en el análisis de unidad de invención. Reivindicación R1-R37. El documento D7, que es considerado como el estado de la técnica más relevante, pues no sólo pertenece a un campo de aplicación similar (composición de liberación controlada con un alto contenido de una sustancia fisiológicamente activa), sino que además posee características estructurales similares (la sustancia fisiológicamente activa es LH-RH)), describe una composición de liberación sostenida, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es entre 3000 y 100000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 0,001-50%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-DLeu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅, y donde dicha composición además contiene el ácido graso conocido como ácido hidroxinaftoico. Luego, las materias correspondientes a las cláusulas R1-R37 del único concepto común inventivo identificado en la presente solicitud difieren de D7 —pese a que en ambos casos se trata de una composición que comprende un péptido LH-RH más un ácido graso—, sólo en que la composición propuesta por D7 utiliza un ácido graso distinto al ácido graso propuesto en la presente solicitud, pues D7 utiliza ácido hidroxinaftoico en vez de ácido esteárico. Por tanto D7, diferiría del único concepto inventivo identificado, tan sólo en que este último propone composiciones que comprenden específicamente el ácido graso denominado ácido esteárico. (El análisis de inventividad continúa en próxima página)	

	15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO);	SOLICITUD NUMERO: 3658 - 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
10	El problema a resolver por la presente invención se puede considerar por tanto, como proveer composiciones de liberación sostenida alternativas, porque una sustancia fisiológicamente activa compuesta por un péptido soluble en agua es dispersada en una microcápsula compuesta por un polímero de ácido láctico, donde el Mp de dicho polímero es de 11000-27000, donde la sustancia fisiológicamente activa que está contenida en una cantidad de 15-35%p/p respecto a la microcápsula total es un péptido de fórmula 5'-oxo-Pro-His-Trp-Ser-Tyr-Y-Leu-Arg-Pro-Z (Y=DLeu; Z= NH-C₂H₅), y donde dicha composición contiene un ácido graso alternativo. La solución sería la composición propuesta por la presente de autos. Esta solución sí puede considerarse que tiene nivel inventivo por las siguientes razones: (i) La presencia del ácido graso denominado ácido esteárico en la composición de liberación controlada, lo cual se ha transformado en el elemento técnico diferenciador al contrastar la invención de la presente de autos con D7 —donde D7 es el documento del estado de la técnica más cercano—, a primera vista parece que no podría ser considerado como un elemento que <i>per se</i> otorgue inventividad a la presente invención, dado que el uso de ácidos grasos en composiciones de esta naturaleza ya se encontraba descrito en el estado de la técnica (e.g. D8, D10, D11). No obstante, la utilización de ácidos grasos propuesta en el estado de la técnica se limita normalmente al uso de este tipo de sustancias sólo como emulsionantes (e.g. estearato de sodio, ácido hidroxinaftoico), no pudiéndose por tanto adelantarse a la presente invención mediante la yuxtaposición de los contenidos divulgados por D7 y un segundo documento. (ii) Además, si bien es cierto que la utilización en D7 del ácido graso denominado ácido hidroxinaftoico permite la obtención de composiciones de liberación sostenida con retención aumentada del péptido biológicamente activo en la composición, permitiendo por una parte incorporar grandes cantidades del péptido en la composición de liberación sostenida, y por otra parte, lograr suprimir la excesiva liberación inicial de péptido que normalmente se observa dentro de las primeras 24 horas, logrando así liberar de modo constante la sustancia biológicamente activa durante un período prolongado de tiempo superior a 4 meses (<i>Examples</i>; Table 2; párrafo [0172]); no hay referencias en el arte que permitan a una persona medianamente entendida en la materia proponer el reemplazo del ácido hidroxinaftoico por ácido esteárico en pos, no sólo de suprimir la excesiva liberación inicial de péptido registrada dentro de las primeras 24 horas postadministración, sino que además, de obtener una liberación constante del péptido durante un período aún más prolongado que lo descrito por D7. Luego, como justamente la invención reportada por al presente de autos, mediante la incorporación de ácido esteárico a la composición, logra prolongar la liberación del péptido hasta por 6 meses (Figura 8), este perito estima que tal efecto constituye un efecto sorprendente. Por lo anterior, a la persona del oficio normalmente versada en la materia no le resultaría obvio, a partir solamente del estado de la técnica, proponer las composiciones de liberación sostenida, como las correspondientes al único concepto común inventivo identificado en la presente solicitud. En consecuencia, las reivindicaciones R1-R37 de la presente solicitud, que se encuentran ligadas a la actividad inventiva de dichas composiciones, sí poseen nivel inventivo de acuerdo a lo indicado en el artículo 35 de la ley 19.039. ANÁLISIS DE LA APLICACIÓN INDUSTRIAL Tal como se indicase anteriormente en el Informe Pericial, la presente solicitud es susceptible de aplicación industrial, por tanto cumple con el Artículo 36 de la Ley 19039.	
11	EVALUACIÓN DE LA HOJA TÉCNICA Sólo una vez que se haya redactado el pliego de reivindicaciones definitivo de la presente solicitud, el solicitante deberá: • Modificar el título de acuerdo al nuevo pliego de reivindicaciones, como por ejemplo, por el título que encabeza el presente documento pericial; • completar los ítems que se encuentran sin información, como por ejemplo la clasificación internacional; • incorporar en el resumen más detalles respecto al problema técnico que resuelve, acerca de los elementos técnicos básicos que conforman la presente invención, y de los diferentes usos y aplicaciones industriales para las cuales las composiciones farmacológicas y usos propuestos por la presente de autos pueden ser de utilidad. • eventualmente incluir aquella figura que represente de mejor manera la invención en cuestión. (El pronunciamiento y otros análisis están en la próxima página)	

15.- ARGUMENTACIÓN ANÁLISIS PERICIAL (Artículo 83 REGLAMENTO):		SOLICITUD NUMERO: 3658 - 2007
ITEM	CITAS Y EXPLICACIONES	
12	EVALUACIÓN DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA Todas las observaciones realizadas en el Informe Pericial fueron incorporadas por el Sr. Solicitante, el cual adjunta nuevas páginas 2, 4, 20, 23, 27-29, 32, 36, 44, 59 y 75, luego no quedando más reparos que realizar respecto a este ítem.	
13	EVALUACIÓN DE LOS DIBUJOS No hay observaciones respecto a este ítem.	
<u>PRONUNCIAMIENTO FINAL</u> De acuerdo con los antecedentes que obran a la fecha en la solicitud 3658-07 y sin perjuicio de la resolución definitiva del Instituto Nacional de Propiedad Industrial, el perito que suscribe no se encuentra en condiciones de emitir un pronunciamiento definitivo. Por tanto, se recomienda dejar con observaciones la presente solicitud a la espera que se subsanen todas y cada una de las observaciones realizadas en el informe pericial.  Álvaro Luis Martínez Fuenzalida Bioquímico, Ph.D. Perito		

JOHANSSON & LANGLOIS

Johansson & Langlois Ltda.
COUNSELORS AT LAW
PATENTS, TRADEMARKS, COPYRIGHT
& DOMAIN NAMES

Pedro Johansson † 1999
Pablo Langlois † 1988
Andrés Echeverría
Max Montero
Christopher Doxrud
Flavio Belair
Fernando Echeverría
Juan C. Guzmán
Nelson Campos
LAWYERS

San Pío X, N° 2460 11th Floor
P.O. Box 1834
Santiago - Chile

Telephone (562) 2312424
Telefax (562) 2313434

e-mail: mail@jl.cl
www.jl.cl

Felipe Langlois
Eduardo Sanhueza
Marcela Ramírez
Fernando López
ENGINEERS

Pamela Espinoza
Andrea Hormazábal
CHEMISTS

July 12, 2012

info@aoyamapat.gr.jp

Messrs

AOYAMA & PARTNERS

Attn: Mr. Tadayuki Motoyama
I M P Building
1-3-7 Shiromi, Chuo-ku
Osaka 540-0001
JAPAN

Re: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
Chilean Patent Application N° 3658 - 2007
based on the applications: US 60/875,364 filed on December 18, 2006 and US 60/917,401
filed on May 11, 2007.
Your Ref: 551537
Our Ref: P-8283-PQ

Dear Mr. Motoyama,

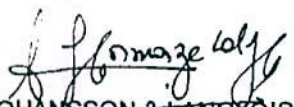
The examiner appointed to analyze this patent application has issued the Report No. 2, where it says that this application has novelty, inventive step and industrial application. However, the Examiner has requested to make some minor corrections to the technical sheet and set of claims.

As none of these observations affected the protection scope of the invention, on **July 10, 2012** we proceeded to file our brief of reply, with all the amendments requested by the examiner.

Please, find enclosed by e-mail, copy of our brief together with this letter, as well as our debit note, corresponding to the reporting and replying of this official action and a copy of the report No. 2.

We will keep you informed of any news arising in this case. Until then, we remain.

Yours sincerely,


JOHANSSON & LANGLOIS
Andrea Hormazábal

Encls. As indicated, by e-mail
AH/mv

(12) STANDARD PATENT
(19) AUSTRALIAN PATENT OFFICE

(11) Application No. **AU 2007335406 B2**

(54) Title
Sustained-release composition and method for producing the same

(51) International Patent Classification(s)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)

(21) Application No: **2007335406** (22) Date of Filing: **2007.12.17**

(87) WIPO No: **WO08/075762**

(30) Priority Data

(31) Number	(32) Date	(33) Country
60/875,364	2006.12.18	US
60/917,401	2007.05.11	US

(43) Publication Date: **2008.06.26**

(44) Accepted Journal Date: **2012.09.13**

(71) Applicant(s)
Takeda Pharmaceutical Company Limited

(72) Inventor(s)
Hoshino, Tetsuo;Hori, Masuhisa;Futo, Tomomichi;Saito, Kazuhiro

(74) Agent / Attorney
Griffith Hack, Level 29, Northpoint 100 Miller Street, North Sydney, NSW, 2060

(56) Related Art
EP 1048301 A1



SA
03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

Tomomichi FUTO et al.

Serial No.: 12/312,751

Group Art Unit: 1611

Filed: January 27, 2010

Examiner: Trevor M. Love

For: SUSTAINED-RELEASE COMPOSITION AND METHOD FOR
PRODUCING THE SAME

DECLARATION UNDER RULE 1.132

Honorable Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria VA 22313-1450

Sir:

I, Kazuhiro Saito, citizen of Japan declare and say that:

1. I was graduated from Tokyo Instituted of Technology, Japan, in March 1992.

2. Since April, 1992 up to this time, I have been an employee of Takeda Pharmaceutical Limited, the assignee of the above-identified application. I have been engaged in formulation research and manufacturing development at Drug Delivery System Laboratories of Pharmaceutical Research Division since 1992, at Formulation Research Laboratories of Pharmaceutical Research Division since 1999, at Pharmaceutical Technology Research & Development Laboratories of Pharmaceutical Production Division since 2003 and at Hikari Plant of Pharmaceutical Production Division since 2009 of said company.

3. I am one of the inventors of the above-identified application and am familiar with the subject matter thereof.

4. I have read the Office Action mailed August 16, 2012

8485
88

and the references cited therein and am familiar with the subject matter thereof.

5. Under my direction, the following experiment has been done for comparison of the microcapsules of the present invention and those of the cited reference EP 1048301 A1 (Saikawa et al.).

EXPERIMENT

(1) Production of Microcapsules

< Microcapsules of the present invention (Lot. OW6M-MC-SA-L02) >

Microcapsules comprising leuprorelin acetate (acetate salt of the peptide specified in the current claim 1), lactic acid polymer and stearic acid were prepared according to the method described in Example 20 of the present specification.

< Microcapsules of EP 1048301 A1 (Lot. MC-6M171LS) >

Microcapsules comprising leuprorelin acetate, lactic acid polymer and 3-hydroxy-2-naphthoic acid were prepared according to the method described in Example 13 of EP 1048301 A1.

(2) Serum concentration of leuprorelin acetate

Transition in the serum concentration of leuprorelin acetate was evaluated according to the methods described in Experimental Example 6 of the present specification. Namely, microcapsules were suspended, respectively in the dispersal vehicle, and subcutaneously administered to rats at the dose of 9 mg/rat in terms of leuprorelin acetate. Then, the serum concentration (ng/ml) of leuprorelin acetate was measured periodically. The

results are shown in Table 1.

Table 1

Time after administration	Microcapsules of the present invention (Lot. OW6M-MC-SA-L02)	Microcapsules of EP 1048301 A1 (Lot. MC-6M171LS)
0 min	0 ng/ml	0 ng/ml
1 hour	133±13.0 ng/ml	745±43.6 ng/ml
4 hours	9.31±1.61 ng/ml	107±29.0 ng/ml
24 hours	2.10±0.29 ng/ml	6.11±2.14 ng/ml
2 weeks	2.67±1.54 ng/ml	1.18±0.28 ng/ml
4 weeks	1.20±0.24 ng/ml	0.70±0.12 ng/ml
8 weeks	1.61±0.42 ng/ml	0.71±0.43 ng/ml

Figures in the table show Mean±SD for four rats (Lot. OW6M-MC-SA-L02) and five rats (Lot. MC-6M171LS).

As shown in Table 1, the initial burst (excessive release) of leuprorelin acetate within 24 hours of "Microcapsules of the present invention" was extremely low as compared with that of "Microcapsules of EP 1048301 A1". Thus, it is obvious that the initial burst can be remarkably suppressed in the sustained-release composition of the present invention comprising stearic acid.

In addition, the drug (i.e., leuprorelin acetate) release over one day (24 hours) to eight weeks after the administration was more stable in "Microcapsules of the present invention" as compared with that in "Microcapsules of EP 1048301 A1".

Thus, it is obvious that the drug release over one day (24 hours) to eight weeks after the administration can be remarkably improved in the sustained-release composition of the present invention comprising stearic acid.

88
87

6. I declare further that all statements made herein of my own knowledge are believed to be true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the above-identified application or any patent issuing thereon.

This 17th day of December, 2012

Kazuhiro Saito

Kazuhiro Saito

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 016176

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.02.28

(51) Int. Cl. A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) Номер заявки
200970600

(22) Дата подачи заявки
2007.12.17

(54) КОМПОЗИЦИЯ С ЗАМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И СПОСОБ ЕЁ
ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 60/875,364; 60/917,401

(56) EP-A-1048301

(32) 2006.12.18; 2007.05.11

(33) US

(43) 2009.12.30

(86) PCT/JP2007/074617

(87) WO 2008/075762 2008.06.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

(72) Изобретатель:
Футо Томомити, Санта Казухиро,
Хосино Тецуо, Хори Масухиса (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены композиции с замедленным высвобождением, где растворимый в воде физиологически активный пептид, по существу, равномерно распределен в микрокапсуле, состоящей из полимера молочной кислоты или ее соли, и физиологически активное вещество содержится в количестве от 15 до 35% мас./мас. от общей массы микрокапсулы, и средневзвешенная молекулярная масса (Mw) полимера молочной кислоты составляет приблизительно от 11000 до приблизительно 27000, которые отличаются наличием высокого содержания физиологически активного вещества и подавлением исходного избыточного высвобождения в течение одних суток после введения и стабильным замедленным высвобождением лекарственного средства в течение длительного периода времени, и способ их получения.

016176 B1

016176 B1

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/08
A 6 1 P 5/28 (2006.01)	A 6 1 P 5/28
A 6 1 P 5/32 (2006.01)	A 6 1 P 5/32
A 6 1 P 15/16 (2006.01)	A 6 1 P 15/16
A 6 1 P 15/18 (2006.01)	A 6 1 P 15/18

(72)発明者 布藤 智康
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 斎藤 和宏
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 星野 哲夫
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 堀 益久
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内

審査官 川口 裕美子

(56)参考文献 国際公開第99/036099 (WO, A1)
特開平10-273447 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	38/00
A 6 1 K	9/00
A 6 1 K	47/00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 000205

Bogotá D.C., Enero 03 de 2014 - 08:50:02

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	192399966	03/01/2014	19.443.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

COLO: 24656-841-101-2

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Enero 3 de 2014 - 08:50:10