



No. 13-297046- -00007-0000

Fecha: 2015-08-20 17:09:54 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios. 17

TRIANA, URI

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
"FORMULACIONES PEPTÍDICAS DE
LIBERACIÓN CONTROLADA".

EXPEDIENTE No. : 13-297.046

CODIGO : 01-01-08

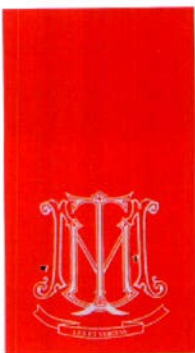
JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de la sociedad **CAMURUS AB.**, con domicilio en la ciudad de Lund, Suecia, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 5264, notificado por fijación en lista de fecha 19 de mayo de 2015, para ello me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. Manifiesto

1.1. Modificaciones a las reivindicaciones

Se adjunta al presente memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de treinta (30) reivindicaciones, que están sujetas a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486, en las cuales se realizaron los siguientes cambios:

- Se modificó la reivindicación 1 para eliminar el término "al menos", especificar que el agente activo son péptidos análogos de somatostatina, eliminar el componente antioxidante y precisar que la pre-formulación tiene una viscosidad de 1 a 1000 mPas a 20°C, el soporte de esta aclaración se encuentra en la página 44, línea 5, de la descripción.
- Se incluye nueva reivindicación 2, cuyo objetivo es la pre-formulación de la reivindicación 1, donde la cantidad de solvente polar es de 1,2 a 20%, esta reivindicación tiene soporte en la línea 20 de la página 24 de la descripción.
- Así mismo, en la antigua reivindicación 4, nueva reivindicación 5, se eliminaron de las posibilidades del compuesto c) el propanol, el isopropanol y mezclas de ellos. Limitando este compuesto a etanol.
- Se incluye nueva reivindicación 6 donde se precisa que el componente d) es un solvente di-alcohólico, agua o una mezcla de ellos, esta reivindicación tiene soporte en el último párrafo de la página 23 de la descripción.
- Además, se incluye nueva reivindicación 8 donde se precisa que la cantidad de agua en el componente d) es de 2% o más.
- En las antiguas reivindicaciones 9 a 12 se cambia el término "a nivel" por "en una cantidad de".
- Se incorpora nueva reivindicación 15 dirigida a establecer que la cantidad de



componente c) es de 8-15%.

- Se adicionan nuevas reivindicaciones 17 y 18 dirigidas a establecer que la cantidad de componente d) es de 5-18 % en peso, y precisar que dicha cantidad es de 8-15%.
- Se incluyen nuevas reivindicaciones 23 y 24, la primera dirigida a señalar que la viscosidad es de 10 a 750 mPas a 20°C y la segunda a establecer que la pre-formulación incluye un antioxidante. La base para estas modificaciones se encuentra en la página 44, líneas 5 y 6.
- Se modifica la antigua reivindicación 17, para incluir una tabla con cuatro pre-formulaciones definidas por las cantidades precisas de cada uno de sus componentes.
- Se eliminaron las reivindicaciones 18, 21 a 27, 31 y 32, originalmente presentadas.
- Se modificó la antigua reivindicación 19, ahora reivindicación 26, dirigida al proceso para indicar que los compuestos y las cantidades mezcladas son las mismas que ahora define la reivindicación 1 y que primero se mezclan los componentes a) a d) y luego se disuelve o dispersan 0,02 a 12% de uno o más péptidos análogos de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad.
- Adicionalmente, se eliminó la expresión "*preferiblemente*" del contexto de las reivindicaciones. En su lugar, estas características fueron incluidas en nuevas reivindicaciones.
- Dado que se incluyeron nuevas reivindicaciones y se eliminaron otras, se corrigió la numeración y las dependencias de la totalidad del capítulo reivindicatorio.

De acuerdo con las modificaciones anteriormente enumeradas, me permito indicar que éstas se ajustan a las disposiciones del artículo 34 de la Decisión 486 toda vez que no implican una ampliación a la materia inicialmente definida en toda la solicitud. Por el contrario, cabe resaltar que estas modificaciones pretenden superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico y en ningún momento el solicitante desea incluir materia adicional que no se haya presentado con la solicitud original.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito proceder a dar respuesta a cada una de las objeciones planteadas por el examinador en el oficio en mención relacionado con el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad.

1.2. Excepciones a la patentabilidad

El objeto de las reivindicaciones 19, 23-25 y 31 no es patentable de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión 486. Considerando que estas reivindicaciones hacen alusión a un método de tratamiento que no puede ser objeto de patente.

Las reivindicaciones 23-25 y 31 fueron eliminadas, con lo que se considera superada esta objeción.

En cuanto a la reivindicación 19, nueva reivindicación 26, el solicitante considera que el examinador se equivoca en su apreciación, pues esta es una reivindicación que versa sobre



el proceso de producción de la pre-formulación y no tienen ninguna relación con un método de tratamiento.

1.3. Reivindicaciones de uso

El uso de las reivindicaciones 21, 22, 26, 27 y 32 no es patentable, de acuerdo con el Artículo 14.

Las reivindicaciones en cuestión fueron eliminadas, con lo que se considera superada esta objeción.

1.4. Título de la invención

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque no limita la materia que busca proteger, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

El solicitante somete a consideración de ese Despacho el siguiente título: *“PRE-FORMULACIONES DE BAJA VISCOSIDAD PARA LA GENERACIÓN DE COMPOSICIONES PARA LIBERACIÓN CONTROLADA DE PÉPTIDOS ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA”*

1.5. Claridad de la solicitud

- La reivindicación 1 no es clara ni se encuentra sustentada porque los términos “solvente mono alcohólico orgánico, solvente polar, agente activo peptídico y antioxidante” son imprecisos y corresponden a grupos de moléculas que cumplen estas características. En el presente caso no existe sustento para todas las moléculas que se encuentran dentro de esta definición se sugiere limitarse a una razonable generalización del tipo de moléculas que se encuentran probadas.
- La reivindicación 1 no es clara porque los términos “por lo menos, opcionalmente, está dentro del rango” son imprecisos, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- La reivindicación 1 no es clara porque la expresión “baja viscosidad” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- La reivindicación 4 no se encuentra sustentada en la descripción considerando que no existe sustento para formulaciones que comprendan propanol e isopropanol o mezclas de los mismos. Se sugiere limitarse a las que se encuentra probadas en el presente caso únicamente existe sustento para las formulaciones que comprenden etanol.
- La reivindicación 5 no es clara porque la expresión: “preferentemente”, precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.



- La reivindicación 5 no es clara porque la expresión “por lo menos” es imprecisa, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.
- La reivindicación 6 no se encuentra sustentada porque reclama formulaciones que comprenden un análogo de somatostatina nombrando 6, en el presente caso solo existe sustento en la memoria descriptiva para formulaciones que comprenden octreótida y leuprorelina.
- La reivindicación 7 no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo porque en el presente caso únicamente existe sustento para el agente antioxidante EDTA.
- Las reivindicaciones 9-12 no son claras porque la expresión “un nivel” no es conocida en el campo técnico de la química farmacéutica. En el presente caso se sugiere sustituirla por la expresión rango o proporción.
- Las reivindicaciones 12 y 14 no son claras porque las expresiones “preferentemente y máxima preferencia” precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.
- La reivindicación 16 no es clara porque la expresión “estructura de fase L2” hace alusión a la ubicación tridimensional de los polímeros lo cual no corresponde a una característica esencial de la composición.
- La reivindicación 17 no es clara porque hacen alusión las tablas 1 a 3 del capítulo descriptivo, pero estas se encuentran definidas en las reivindicaciones 1 a 15. Por lo tanto corresponde a la misma materia.
- La reivindicación 18 no es clara porque hace alusión a LIPOID S100 y LIPOID E80 que es una marca registrada y por tanto no definen al producto porque su composición puede cambiar con el paso del tiempo aunque conserve el mismo nombre. Se sugiere aclarar cuáles son las características del producto en cuestión.
- La reivindicación 19 no es clara porque hace alusión al uso que puede darse al producto reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.
- Las reivindicaciones 19 y 20 no son claras porque hacen alusión a un proceso de obtención en términos de la composición y no de una secuencia lógica de etapas.
- Las reivindicaciones 28 y 29 no son claras y no se encuentran sustentadas porque caracterizan un dispositivo de manera inadecuada en términos de la composición que contiene. Adicionalmente en el capítulo descriptivo no existe sustento de un dispositivo en términos de materiales y disposición espacial del mismo.
- La reivindicación 30 no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo se sugiere eliminar del capítulo reivindicatorio.



En respuesta a las objeciones antes planteadas, el solicitante somete a consideración de ese Despacho los siguientes cambios y argumentos:

- En primer lugar se ha eliminado el término "*opcionalmente*" de las reivindicaciones. Sostenemos que la expresión "*dentro del rango*" es clara y no se entiende por qué el Evaluador considera que este término es impreciso. Sin embargo, la hemos modificado para indicar que la relación de los componentes a:b, c:d o d:f está entre un valor y otro.
- De otra parte, las características preferidas y opcionales han sido objeto de nuevas reivindicaciones dependientes. Así mismo, hemos cambiado algunos términos y la redacción en procura de facilitar la claridad de la invención y superar las objeciones, como se discute a continuación.
- En relación con el término "*al menos*", éste se utiliza en el contexto de (i) la posibilidad de que haya más de un tipo de diacil glicerol, PCs, disolventes o análogos de la somatostatina, o (ii) en el contexto de un menor límite de un rango, es decir, "*al menos 2 en peso % de agua*" en la reivindicación 5. Una vez más, no entendemos por qué (i) es poco clara. Proponemos volver a redactar este término como "*uno o más*". Como el examinador habrá de reconocer, el indicar un único diacil glicerol, PCs, disolventes o análogos de la somatostatina, o restringir aún más el contexto de estas reivindicaciones abre la posibilidad a que terceros hagan un aprovechamiento del desarrollo efectuado por el solicitante, sin que esto constituya una infracción de la patente. Por ejemplo, resulta injustificado que el solicitante deba limitar el contexto de las reivindicaciones a un único análogo de la somatostatina, cuando cualquier persona versada en la materia podría utilizar una mezcla de dos o más análogos de somatostatina empleando la pre-formulación de la presente invención.
- En cuanto a la expresión "*al menos 2% en peso de agua*" en la reivindicación 5, consideramos que esta también es clara. Observamos que el rango no es ilimitado; de acuerdo con la reivindicación 1 la máxima cantidad de disolvente polar es de 20% en peso total de la pre-formulación. Siendo así, hay un rango implícito de 2 -20% en peso de agua según la reivindicación 5. Por consiguiente, la reivindicación es clara.
- En cuanto al término "*baja viscosidad*" en la reivindicación 1, se ha introducido en la reivindicación 1 una limitación cuantitativa y ahora se establece que la pre-formulación tiene una viscosidad de 1-1000 mPas a 20°C, con lo que se considera superada esta objeción.
- El examinador propone una excepción de falta de soporte para reivindicar propanol e isopropanol como componente c) en la reivindicación 4. En procura de facilitar la concesión, el solicitante ha eliminado estos compuestos de la reivindicación en cuestión.
- El término "*a un nivel de*" se ha sustituido por "*en una cantidad de*" en las reivindicaciones 9-12.
- De otra parte, sostenemos que la expresión "*que tiene una estructura de fase L2*" en la nueva reivindicación 22 es clara, pues cualquier persona versada en la materia es consciente de que existen diversos tipos de estructuras de fase líquido-cristalinas. Si



bien podemos entender que la estructura de fase formada puede ser establecida por los niveles reales y la naturaleza de los componentes en la composición, no consideramos que carezca de claridad el definir una propiedad de la composición de esta manera. Esta es una limitación fácilmente entendible para cualquier técnico en el área pues podrá establecer que claramente si la pre-formulación tiene o no esta estructura.

- Ahora bien, la nueva tabla se introduce en la reivindicación 17 (nueva reivindicación 25) supera la objeción de la claridad a la misma, toda vez que se refiere específicamente a las formulaciones A-B y D-E divulgadas en la Tabla 1, que ha sido directamente introducida en esta reivindicación. Las tablas 2 y 3 han sido eliminadas. Adicionalmente, los valores que allí se definen constituyen una restricción precisa sobre los componentes de la pre-formulación y la cantidad en que cada uno de ellos se encuentra presente en la mezcla, siendo así, no es posible afirmar que dicha tabla comprenda exactamente la misma materia definida en las reivindicaciones 1 a 15.
- La objeción de la reivindicación 18 ha sido superada ya que se ha eliminado la reclamación.
- La reivindicación 19 se ha reformulado para que sea más explícita que la reclamación se refiere a un método para la producción de una pre-formulación según la reivindicación 1. Además, el orden de los pasos no se considera crítico. Consideramos que el proceso resulta en una pre-formulación de acuerdo con la reivindicación 1. Dado que el proceso se basa en la mezcla de unos componentes que no habían sido combinados anteriormente y establece que los componentes a) a d) deben mezclarse en un primer paso para luego incluir el o los péptidos análogos de somatostatina, la novedad y la actividad inventiva deben ser reconocidas para el método si es reconocida para la pre-formulación de la reivindicación 1.

1.6. Unidad de invención

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2 grupos inventivos. Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- Composiciones que comprenden un péptido con actividad terapéutica. (Reivindicaciones 1-18 y 20)
- Dispositivo de administración precargado. (No se encuentra sustentado) (Reivindicaciones 28-30)

Con todo respeto, las objeciones contenidas en este ítem carecen absolutamente de fundamento. En primer lugar, el dispositivo de administración y el kit se encuentran soportados en las páginas 48 y 49 de la descripción, por lo que no es cierto que en la divulgación original o en la descripción no haya soporte para dicho dispositivo.

En cuanto a la falta de unidad de invención, el artículo 25 de la Decisión 486 es claro en indicar que *“La solicitud de patente sólo podrá comprender una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo.”*



En el presente caso es evidente que el solicitante reclama un grupo de invenciones con un único concepto inventivo pues reivindica las pre-formulaciones que comprenden los componentes definidos en la reivindicación 1 y precisados en las reivindicaciones 1 a 25, el proceso para producir dicha composición (reivindicaciones 26 y 27) y el dispositivo de administración precargado caracterizado porque comprenden la pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y el kit que comprende dicho dispositivo.

Como el examinador podrá corroborar, el objeto reivindicado es única y exclusivamente el dispositivo que comprende la pre-formulación definida en las reivindicaciones 1 a 25, que es el concepto común entre las 30 reivindicaciones que ahora se reclaman. Siendo así, no hay lugar a afirmar que no exista un concepto común entre las invenciones que ahora se reclaman.

1.7. Suficiencia de la divulgación.

El examinador plantea objeciones al alcance de los términos "solvente mono-alcohólico", "solvente polar", "agente activo peptídico" y "antioxidante".

Retornando en primer lugar al antioxidante, se aprecia que la presencia del antioxidante no es el aspecto central de la invención reivindicada. En consecuencia, estamos autorizados para definir este componente en términos generales, aunque sólo ejemplificamos EDTA como antioxidante. "*Antioxidante*" es un término de uso común y la persona versada en la materia está habilitada para elegir un antioxidante apropiado sin carga. Siendo así, estas características técnicas concretas no son "esenciales" y por tanto, su introducción en la reivindicación 1 limitaría innecesariamente el ámbito de protección al que el solicitante tiene a priori derecho a cambio de divulgar su invención y su contribución al estado del arte.

Respetuosamente solicitamos al Examinador que se acoja a los lineamientos establecidos en la "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD"¹ de la Superintendencia de Industria y Comercio, que establece en su inciso 2.6.5.4: "*Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica.*

Así entonces, las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.

*Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, **el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales.***" (El énfasis es nuestro)

Sumado a lo anterior, el solicitante dirige la atención del examinador al numera 2.6.4.1 de la Guía antes mencionada, donde se indica: "Por ejemplo: ...Si la reivindicación se refiere a "composición caracterizada porque contiene X" (siendo X un principio activo nuevo e inventivo) no necesita mencionar la presencia de los excipientes." Dado que la novedad de

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de utilidad. Superintendencia de Industria y Comercio. 2012. Sección 2.6.5.4 Páginas 75 a 78. Relativo a las "*Características Esenciales*" (disponible electrónicamente en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)



la composición se basa en la mezcla de los componentes a) a e), precisar en forma detallada una de las características opcionales de la composición no resulta necesario.

Pasando al término siguiente "*agente activo peptídico*", este ha sido sustituido por el término "*análogo de somatostatina peptídica*" que es una definición mucho más específica. El Examinador ha comentado que sólo octreótida y leuprólido se ejemplifican. Observamos, sin embargo, que en la Tabla 7 acetato de triptorelina (TTA) y pamoato de triptorelina (TTP) son indicados. Por consiguiente, la invención se ha demostrado tanto para péptidos cíclicos (octreótida) y no-cíclicos (leuprólido / triptorelina) de diferentes longitudes de cadena y diferentes secuencias de aminoácidos. Afirmamos que los péptidos que tienen la propiedad farmacológica de ser un "*análogo de somatostatina*" tendrían suficiente similitud estructural que los efectos de la invención (en particular, el mantenimiento de una baja viscosidad en presencia de un solvente alcohólico y un solvente polar) se lograrían a través del alcance completo de esta clase.

Aducimos que no sería una carga excesiva poner a prueba pre-formulaciones que comprenden un solvente mono-alcohólico y solvente polar de interés para determinar si la pre-formulación tiene una viscosidad de 1 a 1000 mPas, es decir, "baja viscosidad". Si se mantienen las objeciones respecto al alcance del "solvente polar", se invita al Examinador a comentar si la nueva reivindicación 6, especificando el componente d) que comprende un solvente di-alcohólico, agua o mezclas de los mismos, es aceptable. El Solicitante estaría dispuesto a modificar reivindicaciones adjuntas 1-2 para especificar que las pre-formulaciones comprenden 5-20 % en peso de etanol (en lugar de un solvente mono-alcohólico) si a pesar de las restricciones realizadas se mantienen las objeciones contra la generalidad de esta definición.

1.8. Novedad

Sostenemos que la reivindicación 1 es novedosa, así como las reivindicaciones restantes por la dependencia de la reivindicación 1. Esto también se aplica a las reivindicaciones relacionadas a la producción de la pre-formulación (reivindicación 26), el dispositivo (28) y el kit (30), que ahora son definidas como relacionadas con una pre-formulación de acuerdo con la reivindicación 1. Hacemos hincapié en que la objeción en el punto 5 es discutible, ya que la pre-formulación en sí es novedosa.

WO2006/131730 (D1)

El Examinador cita la divulgación de D1 (WO2006/131730) como documento que afecta la novedad de la reivindicación 1. Aunque las composiciones que comprenden un solvente polar (agua) se indican en la Tabla 4 de D1 y en los ejemplos 5, 6, 7 y 9, **ninguno de estos ejemplos comprende un análogo de somatostatina**. La reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes son novedosas respecto a D1 en este aspecto.

Se observa además que las composiciones en la Tabla 4 que comprenden agua tienen proporciones de GDO: PC **fuera del intervalo citado en la actual reivindicación 1**. Específicamente, las formulaciones K-R, T y U tienen proporciones a:b de 55:45 a 60:40 ($a/b = 1.22 - 1.5$), mientras que la actual reivindicación 1 requiere una relación a:b en el intervalo de 40:60 a 54:46 (**$a/b = 0.67 - 1.17$**). Formulaciones A-J y S no comprenden agua y por lo tanto, no requieren 1,2 % en peso de un solvente polar, como nosotros requerimos.



La divulgación de D1 difiere en al menos estos aspectos de la pre-formulación que aquí se reivindica.

WO2006/075124 (D2)

El Examinador también cita D2 como documento que destruye la novedad de la reivindicación 1. Los ejemplos relevantes que comprenden octreótida (un análogo de somatostatina) son los ejemplos 3 y 7.

El ejemplo 3 describe 24mg o 60mg de octreótida disuelta en 0,1g de etanol, 0,36g de PC y 0,54g GDO. El componente a) en este ejemplo es GDO y el componente b) es PC, lo que da una proporción de GDO: PC de 0,54g: 0,36g (60:40 (a/b = 1,5)). **Esta relación está fuera del rango especificado en la actual reivindicación 1.**

También es importante anotar que **no hay ninguna descripción de un solvente polar** en los ejemplos 3 o 7 de D2. Las formulaciones se adicionan para exceder la fase acuosa y formar la fase cristalina líquida. Una fase de este tipo **tiene una viscosidad muy alta**. Por lo tanto, D2 **no describe una composición que comprenda un solvente polar como el agua, y al mismo tiempo tenga la viscosidad requerida de la reivindicación 1.** En el caso de los ejemplos 3 o 7, una pre-formulación que comprende agua y que tiene una baja viscosidad no se forma en la administración porque en el exceso de agua la viscosidad será alta. De ahí que las reivindicaciones de la presente solicitud son novedosas sobre esta revelación en D2.

En la Tabla comparativa de la página 8 del oficio objeto de ésta respuesta, el examinador simplemente ha recopilado características de la presente reivindicación 1 a partir de los ejemplos y descripción de D2, mezclando datos independientes de dichos ejemplos. No hay, sin embargo, ningún ejemplo u otro descubrimiento dentro de D2 que **tenga todas** las características de la presente reivindicación 1.

Sea este el momento para recordar a ese Despacho que “...un producto reivindicado formado por la selección de **dos o más elementos, a partir de dos o más listas de elementos de un producto del estado de la técnica, es nuevo.** En tal caso, el examinador debe considerar que la patente de selección es nueva, dado que “una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica y que está incluido dentro de tal expresión general”. Ver inciso 2.12.3.2, página 65, relativo a “*Inventiones de selección*”.

US2009/155193 (D3)

La Tabla comparativa de la página 9 de la Acción de la Oficina de nuevo muestra que el Examinador ha recopilado características de los ejemplos y descripción de D3. Divulgación del intervalo de 20-80 wt.% de diacilglicerol y/o tocoferol, y un PC es dado en la Tabla 1 de D3. Sin embargo, en esta tabla no hay agente peptídico en la pre-formulación, y mucho menos un análogo de somatostatina. Como se discutió para D2 anteriormente, no hay ninguna descripción en ninguna parte de D3 de una pre-formulación que comprenda un solvente polar (agua) en la fase donde la pre-formulación todavía tiene una viscosidad baja.

1.9. Actividad Inventiva



Las ventajas de las pre-formulaciones que comprenden un solvente polar y un análogo de somatostatina peptídica sobre las formulaciones de análogos de somatostatina conocidas están relacionadas con mejoras en la carga del agente activo, liberación controlada, liberación de “estallido” y reducción en la viscosidad para la administración.

La formulación 914 (véase la Tabla 4 en la página 58 de la presente solicitud) en el que un solvente polar está ausente **tiene la más baja inyectabilidad de cualquiera de las formulaciones ensayadas en la Tabla 5 (página 60)**. La inyectabilidad de las formulaciones de la invención es generalmente más alta, incluso cuando se inyecta a través de una aguja más estrecha (25G), cuando se compara con la Formulación 914 inyectada a través de una aguja más amplia (23G). Cuando se inyecta a través de agujas de igual tamaño, las formulaciones de la invención muestran un aumento de 50-950% en inyectabilidad sobre la Formulación 914. Una reducción en la viscosidad de las pre-formulaciones hace la inyección menos dolorosa y mejora la conformidad del paciente. Esto es especialmente deseable cuando un paciente debe ser sometido a un largo recorrido en el tratamiento.

Como se explica en la página 12 de la presente solicitud, es importante para ciertos agentes peptídicos, en particular los análogos de somatostatina, controlar la concentración máxima (Cmax) de fármaco en el plasma a un nivel que está por debajo del umbral de tolerancia del paciente. Esto proporciona un nivel aceptable terapéuticamente del fármaco, sin efectos laterales, tales como enrojecimiento o náuseas.

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que **la combinación de un solvente mono-alcohólico y un solvente polar, en lugar de un solvente mono-alcohólico solo en formulaciones lipídicas**, resulta en composiciones análogo de somatostatina peptídica que tienen un perfil de liberación ventajoso. En particular, las formulaciones de la invención tienen un perfil de liberación “de no-estallido” cuando se formula con un análogo de somatostatina peptídica, y mantienen los niveles de plasma del agente activo en un nivel aceptable por más tiempo. **Las mejoras al utilizar una combinación de solvente mono-alcohólico/solvente polar en formulaciones lipídicas no han sido previamente reconocidas.**

Como ahora definimos la pre-formulación que comprende un análogo de somatostatina, en contraposición con el punto de vista tomada por el Examinador, consideramos que D2 es la técnica del arte anterior más próxima ya que **es la única referencia en la que formulaciones lipídicas que comprenden un análogo de somatostatina (octreótida) son previstas**. Sin embargo, no hay ninguna descripción en ninguna parte de D2 que sugiera que la persona versada en la materia incorpora además un solvente polar en las composiciones descritas.

La única referencia hecha en D2 sobre solventes polares es en el ejemplo 6 en la página 34. Esta divulgación pone a prueba diversas composiciones GDO / PC con etanol o solventes alternativos glicerol o agua. Todo lo que esta referencia enseña es que cuando glicerol o agua son sustituidos como solvente (en lugar de etanol), **la viscosidad de la formulación aumenta dramáticamente. D2 no sugiere las ventajas que se hacen posibles por la combinación de un solvente mono-alcohólico con un solvente polar en las cantidades como nosotros las describimos.**



Las ventajas conseguidas por esta combinación de solventes, cuando se combina con las cantidades de diacilglicerol/tocoferol y fosfatidilcolina **en las proporciones que requerimos**, no son sugeridas por ninguno de D1, D2 o D3. Aunque las formulaciones lipídicas que comprenden GLP-1 o agentes activos no-peptídicos y un solvente polar son conocidos previamente a partir de D1 y D3, no se atribuye ninguna ventaja particular a un sistema de lípidos que comprende esta combinación de solventes. La persona versada en la materia podría haber adaptado el sistema de lípidos de D2 con base en los ejemplos de D1 o D3. **Sin embargo, esta adaptación es un ejemplo clásico de retrospección al recopilar y seleccionar a partir de las divulgaciones.** La persona versada en la materia no tendría una expectativa razonable de que tal combinación sería ventajosa. Por consiguiente, la invención reivindicada posee una actividad inventiva.

Respetuosamente, solicitamos al examinador no perder el contexto de la invención durante el proceso de análisis, pues para su estudio es necesario tener en cuenta que ninguna de las enseñanzas divulgadas en D1, D2 y D3 permitía predecir que la formulación debía comprender **una combinación de solvente mono-alcohólico/solvente polar**, que la proporción entre los componentes debería ser la que se define en la nueva reivindicación 1 y que justo dichos compuestos y dichas proporciones tendría mejor inyectabilidad, serían menos dolorosas, mejorarían el confort del paciente, permitiría el control de la concentración máxima (Cmax) de los análogos de somatostatina en el plasma a un nivel que está por debajo del umbral de tolerancia del paciente, sin efectos laterales, tales como enrojecimiento o náuseas.

1.10 Conclusión

Basándose en los argumentos establecidos en la presente respuesta y con las modificaciones realizadas en el nuevo capítulo reivindicatorio, se considera que las reivindicaciones ahora propuestas superan los cuestionamientos de falta de claridad. Adicionalmente, dado que la pre-formulación que se reivindica es diferente del invento definido en D1, D2 y D3 es posible afirmar que la presente invención es novedosa.

Sumado a lo anterior, esta invención muestra un aumento de 50-950% en inyectabilidad sobre la Formulación 914, que representa el estado de la técnica más cercano. Siendo así, es evidente que la presente invención no solo es novedosa sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo.

2. Anexo

Me permito anexar el nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.

3. Petición

De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se anuncia en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de adelantar el examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, reconocer el cumplimiento de la totalidad de los requisitos



de patentabilidad y en consecuencia, otorgar el privilegio de patentes de invención para la presente solicitud, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

4290210443956/Mgr
Colo 6769 0301 62698

REIVINDICACIONES

1. Una preformulación que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
 - a. 20–80 % en peso de uno o más diacilgliceroles y/o tocoferoles;
 - b. 20–80 % en peso de una o más fosfatidilcolinas (PC);
 - c. 5–20 % en peso de uno o más solventes mono–alcohólico orgánico, biocompatible;
 - d. hasta 20 % en peso de solvente polar
 - e. 0,02 a 12 % de uno o más péptidos análogos de somatostatina;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango 40:60 a 54:46;

donde la pre-formulación tiene una viscosidad de 1-1000 mPas a 20°C;

donde la pre-formulación forma, o es capaz de formar, por una o más estructuras de fase cristalina líquida luego del contacto con fluido acuoso en exceso.

2. Una pre-formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende una mezcla de baja viscosidad de:
 - a. 20–80 % en peso de uno o más diacilgliceroles y/o tocoferoles;
 - b. 20–80 % en peso de una o más fosfatidilcolinas (PC);
 - c. 5–20 % en peso de uno o más solventes mono–alcohólico orgánico, biocompatible;
 - d. 1,2 a 20 % en peso de solvente polar
 - e. 0,02 a 12 % de uno o más péptidos análogos de somatostatina;

donde la relación de componentes a:b está dentro del rango 40:60 a 54:46;

donde la pre-formulación tiene una viscosidad de 1-1000 mPas a 20°C;

donde la pre-formulación forma, o es capaz de formar, por una o más estructuras de fase cristalina líquida luego del contacto con fluido acuoso en exceso.

3. Una pre-formulación de acuerdo con la reivindicación 1 donde el componente a) comprende dioleato de glicerol (GDO).

4. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde el componente b) comprende PC de soja.
5. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el componente c) comprende etanol.
6. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde el componente d) comprende un solvente di-alcohólico, agua, o una mezcla de un solvente di-alcohólico y agua.
7. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el componente d) comprende agua o propilenglicol o mezclas de los mismos,
8. Una pre-formulación de acuerdo con la reivindicación 7 que comprende 2% o más de agua
9. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 donde el agente activo peptídico comprende uno o más análogos de somatostatina seleccionados entre somatostatina 14, somatostatina 28, octreótida, lanreótida, pasireótida y vapreótida.
10. Una preformulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 donde el antioxidante es ácido ascórbico, EDTA o ácido cítrico, preferentemente EDTA.
11. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde dicha pre-formulación excluye agentes de fragmentación, particularmente óxidos de polietileno tal como P80.
12. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 11 donde el componente a) está presente en una cantidad de 30–40% en peso.

13. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 12 donde el componente b) está presente en una cantidad de 30–40% en peso.
14. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 13 donde el componente c) está presente en una cantidad de 5–18 % en peso.
15. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 14 donde el componente c) está presente en una cantidad de 8–15 % en peso.
16. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 15 donde el componente d) está presente en una cantidad de 5 a 20% en peso.
17. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 16 donde el componente d) está presente en una cantidad de 5 a 18% en peso.
18. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en la reivindicación 16 donde el componente d) está presente en una cantidad de 8 a 15% en peso.
19. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 donde la relación de componentes a:b está dentro del rango entre 45:55 y 54:46.
20. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 donde la relación de componentes c:d está dentro del rango entre 40:60 y 70:30.
21. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 donde la relación de componentes d:f está dentro del rango entre 1:50 y 1:1500.
22. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 donde dicha pre-formulación tiene una estructura de fase L2.

23. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 donde dicha dicha pre-formulación tiene una viscosidad de 10 a 750 mPas a 20°C.
24. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que además comprende un antioxidante.
25. Una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 que comprende una formulación de la tabla inferior

Formulacion	Ingrediente	OCT(Cl)	SPC	GDO	EtOH	PG	EDTA-agua
A	(wt%)	2.44	43.78	43.78	5.00	5.00	--
B	(wt%)	2.44	42.28	42.28	6.50	6.50	--
D	(wt%)	2.44	38.78	38.78	10.00	--	10.00
E	(wt%)	2.44	33.78	33.78	15.00	--	15.00

26. Un proceso para la formación de una pre-formulación adecuada para la administración de un agente bioactivo peptídico a un sujeto (preferentemente mamífero), comprendiendo dicho proceso la formulación de una mezcla de baja viscosidad de:
- a. 20–80% en peso de uno o más diacilgliceroles y/o tocoferoles;
 - b. 20–80% en peso de una o más fosfatidilcolinas (PC);
 - c. 5–20% en peso de uno o más solventes mono–alcohólico orgánico, biocompatible;
 - d. hasta 20% en peso de un solvente polar
- y disolver o dispersar 0,02 a 12% en peso de uno o más péptidos análogos de somatostatina en la mezcla de baja viscosidad, o en por lo menos uno de los componentes a), b), c) y d) previo a la formación de la mezcla de baja viscosidad; donde la relación de componentes a:b en la pre-formulación está en el rango 40:60 a 54:46; y
- donde la pre-formulación tiene una viscosidad de 1-1000 mPas a 20°C.

27. El proceso según lo definido en la reivindicación 26 donde la pre-formulación formada es una pre-formulación según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.
28. Un dispositivo de administración precargado que contiene una pre-formulación de acuerdo con lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.
29. Un dispositivo de acuerdo con la reivindicación 28 donde dicha pre-formulación entrega una dosificación en el rango de 1 a 10 mg/semana.
30. Un kit que comprende un dispositivo de administración de acuerdo con lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 28 a 29.