

Clarke, I

CO

P-2147

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-036247- -00007-0000

Fecha: 2012-10-04 15:17:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 09.036.247

Solicitud de patente a nombre de **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CHIESI FARMACEUTICI S.P.A.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 12586 notificado por fijación en lista el 18 de julio de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 17 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

Inicialmente, se aclara que el título de la solicitud se modifica a "TENSOACTIVO RECONSTITUIDO QUE COMPRENDE UN ANÁLOGO DE POLIPÉPTIDO DE LA PROTEÍNA TENSOACTIVA SP-C, UN ANÁLOGO DE POLIPÉPTIDO DE LA PROTEÍNA TENSOACTIVA NATIVA SP-B Y UNA MEZCLA DE FOSFOLIPIDOS".

De otro lado, deseamos poner de presente las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, las cuales son las siguientes:

- La nueva reivindicación 1 se ha modificado de acuerdo con las sugerencias hechas por el Examinador. Sin embargo, se pone de presente que el término reconstituido resultaría claro para un técnico versado en la materia y considerando que el mismo se encuentra en el preámbulo de la reivindicación, se considera que el mismo debe permanecer con el fin de guiar a la persona versada en la materia hacia el objeto de la invención.
- Las características de la anterior reivindicación 12 se han incluido en la nueva reivindicación 1, por lo que dicha reivindicación ahora especifica que la composición de la invención comprende una mezcla de fosfolípidos, incluyendo además los fosfolípidos preferidos.
- La reivindicación 3 no ha sido incluida en el nuevo pliego reivindicatorio.
- La nueva reivindicación 3 (antes reivindicación 4) se ha modificado con el fin de limitar que f sea 1.
- Finalmente se aclara que la formula Ic la cual corresponde al objeto de la anterior reivindicación 8 (ahora reivindicación 7), corresponde a una generalización razonable del péptido If, que se encuentra revelado en los ejemplos de la descripción.
- De igual forma, la reivindicaciones de la solicitud presentan de manera clara una generalización razonable de los compuestos que se indican en los Ejemplos.

Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas siguiendo las observaciones realizadas por el Señor Examinador se debe tener por superada las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones de los artículos 28 y 30.

3. Nivel Inventivo

Inicialmente, con respecto a la objeción hecha en cuanto a la aparente falta de nivel inventivo, se observa que el examinador ha citado D1 (WO0047623) y D2 (Waring AJ et al. The Journal of Peptide Research. 2005; 66(6):364-74 "The role of charged amphipathic helices in the structure and function of surfactant protein B"), y sostiene que las reivindicaciones de la solicitud carecen de nivel inventivo, porque una persona versada en el arte incluiría de manera obvia el análogo del péptido SP-B revelado en D2 en la invención revelada en D1 con el propósito de llegar a la presente invención.

De esta manera, respetuosamente se aclara que la nueva reivindicación 1 difiere de la reivindicación original en la definición en que la composición de la invención comprende un péptido portador que consiste de una mezcla de fosfolípidos. Esta modificación se encuentra soportada en la página 16 líneas 2-3 de la publicación internacional, así como también en la reivindicación original 12 que ha sido eliminada de acuerdo con lo anterior. Las otras reivindicaciones se han reenumerado, como se mencionó anteriormente.

Así las cosas, consideramos que el nuevo grupo de reivindicaciones es inventivo en vista de la siguiente discusión de la técnica anterior.

La enseñanza de D1 se dirige a análogos SP-C particulares 'que muestran propiedades particularmente favorables para la reducción de la tensión superficial' (página 5, líneas 17-18) y al tensoactivo reconstituido relevante que comprende adicionalmente un portador lípido y un análogo SP-B. En cuanto al análogo SP-B, D1 proporciona un indicio no ambiguo para utilizar una polimixina, preferiblemente polimixina B (página 8, líneas 14-16).

El cumplimiento in vivo en términos de **volumen tidal** de un tensoactivo reconstituido de ejemplo que comprende polimixina B se evalúa en un modelo animal y los resultados se reportan en el Ejemplo 7. D1 no menciona nada acerca del efecto sobre **el volumen de gas en pulmón** y sobre la permeabilidad alveolar al final de la expiración (para las definiciones de volumen tidal y volumen de gas en pulmón ver la página 6 líneas 23-28 de la solicitud PCT).

Sin embargo en la presente invención se ha encontrado que 'Los tensoactivos reconstituidos [de la técnica anterior] producen pobres volúmenes de gas en pulmón y grado de permeabilidad alveolar al final de la expiración, y se requiere ventilación con una presión de expiración final positiva (PEEP) con el fin de alcanzar una actividad in vivo comparable con aquella alcanzada con tensoactivos naturales modificados' (página 3, líneas 10-14).

La ventilación con PEEP en prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (RDS), a su vez, ha sido grandemente reconocida por contribuir a la lesión de pulmón que puede llevar al desarrollo de displasia broncopulmonar y/o de neumotórax y a otros efectos secundarios.

Por lo tanto, partiendo de D1, el problema técnico objetivo que subyace a la presente invención es proporcionar 'una preparación de tensoactivo reconstituido que sea capaz de garantizar la estabilidad alveolar, y manteniendo por lo tanto la permeabilidad

alveolar al final de la expiración sin requerir ventilación con PEEP' (página 3, líneas 23-26).

En consecuencia, se aclara que la solución es ofrecida por la composición de tensoactivo reconstituido de la nueva reivindicación 1.

De hecho, se ha encontrado ahora que 'los análogos particulares de la proteína SP-C natural, y preferiblemente los polipéptidos del documento D1 se pueden combinar de forma ventajosa con análogos particulares de las proteínas SP-B naturales con el fin de proporcionar una preparación de tensoactivo reconstituido con propiedades mejoradas en términos de distensibilidad pulmonar, y en particular la capacidad para mantener de forma eficaz la permeabilidad alveolar al final de la expiración sin requerir ventilación con PEEP' (página 3, línea 28 a página 4, línea 5)).

En este aspecto también observamos que el sistema proteína/péptido: portador lípido es una mezcla bastante compleja cuyas propiedades dependen en gran medida de la interacción de los componentes y no puede ser predicha "a priori".

Por lo tanto, partiendo de la enseñanza de D1, que no menciona nada acerca del problema de la permeabilidad alveolar, el experto no habría tenido ningún indicio para seleccionar el análogo particular de D2 entre los varios análogos descritos en la técnica para elaborar un tensoactivo reconstituido capaz de garantizar la estabilidad alveolar y por lo tanto mantener la permeabilidad alveolar al final de la expiración sin requerir ventilación con PEEP.

En particular, considerando que D1 proporciona un indicio no ambiguo para utilizar polimixina B como un sustituyente funcional de SP-B y la polimixina B es más pequeña y más económica que el análogo de D2 también, el experto no tendría indicios en lo absoluto para reemplazar la polimixina B con el análogo de D2.

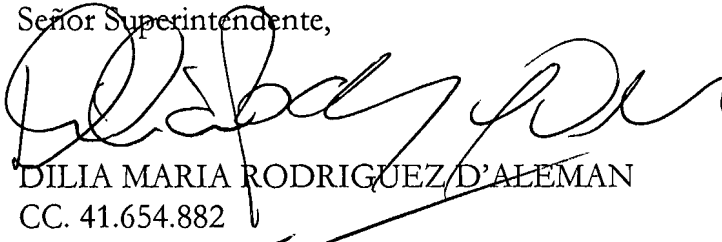
Por lo tanto se considera que la reivindicación 1 es inventiva, así como las reivindicaciones 2 a 16 que dependen de la misma.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho **no** llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revela o enseña las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ
notificaciones@clarjemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una composición de tensoactivo reconstituido caracterizado porque comprende

5

Un péptido portador que consiste de una mezcla de forfolípidos seleccionada del grupo que consiste en dipalmitoilfosfatidilcolina y palmitoil-oleil fosfatidilglicerol y una combinación de un análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C, con un análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B,

en donde el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C es un polipéptido de al menos 20 residuos de aminoácido y no más de 40 residuos de aminoácido que tienen la secuencia representada por la fórmula general (I)



20

en donde:

X es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de I, L y nL;

25

B es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de K, W, F, Y y Orn;

S es opcionalmente sustituido con grupos acilo que contienen 12-22 átomos de carbono, preferiblemente 16 átomos de carbono, ligados

a la cadena lateral vía un enlace éster;

Ω es un aminoácido seleccionado a partir del grupo que consiste de M o M oxidado sobre el átomo de azufre I, L y nL;

5 a es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 8;

b es un número entero que tiene un valor comprendido desde 1 hasta 19;

10 c es un número entero que tiene un valor seleccionado independientemente desde 3 hasta 8;

e, f, g y p son números enteros que tienen un valor de 0 o 1;

15 n es un número entero que tiene un valor comprendido desde 0 hasta 3;

con la condición de $X_aBX_b(BX_c)_n$ es una secuencia que tiene un máximo de 22 aminoácidos; y

20 en donde el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B, es un polipéptido de la fórmula general (II):



en donde:

25 Δ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de W y L;

Ω es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de M, I, L y nL;

Φ es un residuo de aminoácido seleccionado independientemente a partir del grupo que consiste de R y T; y

f es un número entero que tiene un valor de 0 u 1.

5

2. La composición de tensoactivo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Φ es R.

3. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque f es 1, el polipéptido (II) está en la forma de molécula ligada a disulfuro con el enlace disulfuro intramolecular entre los dos residuos Cys en la posición 1 y 33 y/o entre los dos residuos Cys en la posición 4 y 27.

4. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-B, es representado por la fórmula general (IIa).

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRMLPQLVCRLVLRCS (IIa)

5. La composición de tensoactivo de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C, está representado por la fórmula general (Ia)

$I_f P_f S S P V H L K R X_a B X_b G A L L \Omega_p G_p L_p$ (Ia)

en donde

X, B y Ω son como se definen anteriormente;

a es desde 1 hasta 8, preferiblemente desde 1 hasta 3; más preferiblemente 1;

5 b es desde 1 hasta 19, preferiblemente 5 hasta 15; más preferiblemente 14; y

f y p son 0 u 1.

6. Composición tensoactiva reconstituida de
10 conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C, es representado por la fórmula general (Ib)



15 en donde:

X, B, Ω , a y b, son como se definen anteriormente;

y

p es 0 o 1.

20 7. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C, es representado por la fórmula general (Ic)



25

en donde:

Ω es como se define anteriormente; y

p es 0 o 1.

8. Composición tensoactiva reconstituida de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque el análogo de la proteína tensoactiva nativa SP-C se selecciona a partir del grupo que consiste de:

5

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLMGL (Id)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLIGL (Ie)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLnLGL (Ig)

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALL (Ih)

10

9. La composición de tensoactivo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C es

15

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If)

y el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B es

20

CWLCRALIKRIQAMIPKGGRLPQLVCRLVLRCS (IIa)

10. La composición de tensoactivo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-C es

25

IPSSPVHLKRLKLLLLLLLLLLLLLILGALLLGL (If)

y el análogo de polipéptido de la proteína tensoactiva nativa SP-B es

CWLCRALIKRIQALIPKGGRLLPQLVCRLVLRCS (IIc)

11. La composición de tensoactivo de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque la mezcla de fosfolípido comprende dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y un palmitoiloleoilfosfolípido, seleccionado a partir de palmitoiloleoilfosfatidilglicerol (POPG) una mezcla de los mismos con palmitoiloleoilfosfatidilcolina (POPC), en relaciones en peso que varían desde 95:5 hasta 50:50.

10

12. La composición de tensoactivo de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque la mezcla de fosfolípido comprende DPPC y POPG en una relación en peso de 68:31.

15

13. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el La composición de tensoactivo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

20

14. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque está en la forma de una solución, dispersión, suspensión o polvo seco.

25

15. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque está en la forma de suspensión acuosa.

AA

16. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque comprende el tensoactivo reconstituido en una concentración comprendida
5 entre 2 y 160 mg/ml.

17. Composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la concentración
10 del tensoactivo reconstituido está comprendida entre 20 y 80 mg/ml.