

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095151- -00008-0000

Fecha: 2013-12-13 10:10:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 11

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 11-095.151

Solicitud de Patente de Invención titulada: "CONJUGADOS CRISTALINOS DE INSULINA QUE COMPRENDEN LIGANDOS SACÁRIDOS"

Solicitante: SMARTCELLS, INC

Nuestra Ref.: P2011/000142

RESPUESTA AL OFICIO No. 14089, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 031

DE FECHA 06 DE AGOSTO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 13 de enero de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 1-7 y 11-15 y 17;
- la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 16;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 7 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8-10, respectivamente.

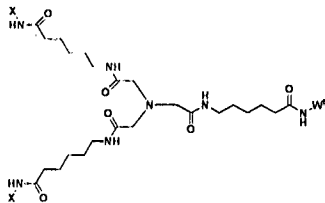
Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, por el contrario éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada.

2. a- El Examinador argumenta que junto con la presente solicitud se presenta la solicitud CO2011/095147, con fecha de presentación en Colombia del 28 de julio de 2011, las cuales presentan solapamiento de materia. El Examinador solicita revisar las reivindicaciones de tal forma que se evite dicho solapamiento de materia entre ambas solicitudes.

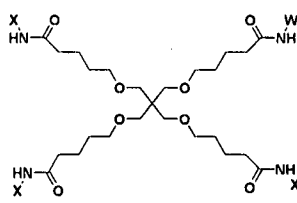
b- Considero superada la anterior en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto de la presente solicitud no presenta solapamiento con el Capítulo Reivindicatorio Modificado de la solicitud colombiana CO2011/095147, tal como se muestra a continuación:

Reivindicación 1 de la presente solicitud (No. 11-095.151)

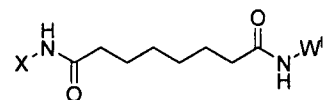
Un conjugado de insulina cristalina de la fórmula.



IIIb-3, o



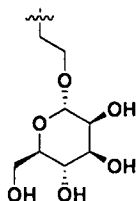
IIIc-2, o



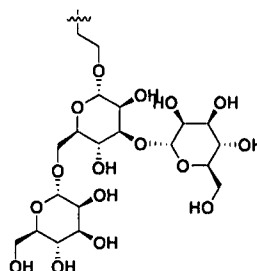
IIId-1

en donde:

*W¹ es una molécula de insulina; y
cada ocurrencia de -X es*



O



Reivindicación 1 de la solicitud colombiana CO2011/095147

Un conjugado que comprende un fármaco conjugado a uno o más ligandos en donde al menos un ligando comprende una trimanosa ramificada o fucosa.

3. a- El Examinador señala que el título de la solicitud debe ser más específico para describir de manera más detallada el objeto de la invención.

b- Atendiendo la observación del Examinador, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

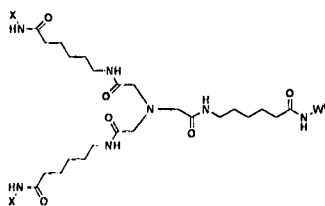
“CONJUGADOS CRISTALINOS DE INSULINA QUE COMPRENDEN LIGANDOS SACÁRIDOS”

4. a- El Examinador señala que la Reivindicación 1 no es clara ni concisa porque la definición de los sustituyentes en general es muy amplia e indefinida, ya que se mencionan términos tales como “heteroátomo, acilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heterociclo”, y además se mencionan sustituyentes R, L^B, X, L^D y W en la Fórmula I los cuales no definen el alcance de la invención de manera clara. El Examinador requiere que se limiten los compuestos de la Fórmula I a los ejemplos específicos ilustrados en el Capítulo Descriptivo.

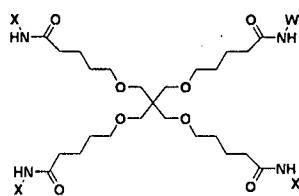
De la misma forma, el Examinador solicita que para las Reivindicaciones 2 a 7 se realicen las mismas restricciones para los sustituyentes B, D y X.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

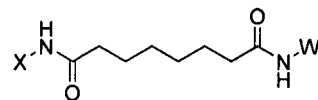
En particular, orientados por las amables recomendaciones del Examinador y con el ánimo de facilitar el trámite, la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 16) reclama específicamente un conjugado de insulina cristalina de la fórmula



IIIb-3, o

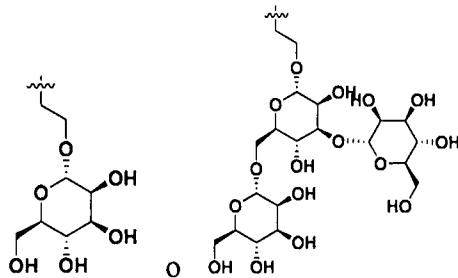


IIIc-2, o



IIId-1

en donde W¹ es una molécula de insulina; y cada ocurrencia de -X es:

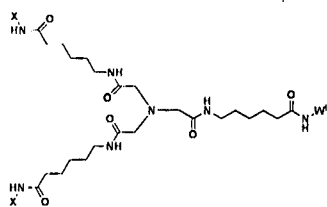


En este punto vale la pena resaltar que las anteriores modificaciones corresponden a drásticas limitaciones del alcance inicialmente pretendido y reclaman una generalización razonable de los conjugados ilustrados en el Capítulo Descriptivo. A la luz de dichas modificaciones, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para el examen de patentes de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

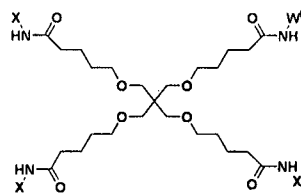
5. a- El Examinador señala que la patente US2006/0019874 (D1) afecta la novedad de las Reivindicaciones 1, 8, 9 y 18 a 20.

El Examinador señala que D1 divulga conjugados de la Fórmula I que se puede enlazar a una molécula de insulina, formando un conjugado simple, doble o triple, lo cual anticipa la materia reclamada en las Reivindicaciones 1, 8, 9 y 18 a 20. D1 también enseña conjugados de insulina que se encuentran integrados por sacáridos.

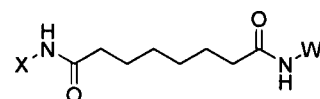
b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en particular sobre la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 16), la cual reclama específicamente un conjugado de insulina cristalina de la fórmula



IIIb-3, o

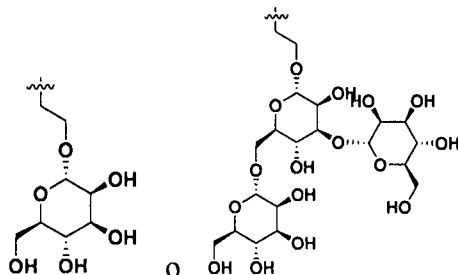


IIIc-2, o



IIId-1

en donde W^I es una molécula de insulina; y cada ocurrencia de $-X$ es



Ahora bien, es importante resaltar que D1 divulga conjugados de insulina que incluyen un catión y que pueden comprender sacáridos tales como grupos de glicerol, mono-, di-, tri- y oligosacáridos, y polisacáridos tales como almidones, glicógeno, celulosa y gomas polisacáridas, además pueden ser monosacáridos específicos tales como glucosa, fructosa, manosa, galactosa, ribosa y sedoheptulosa. Además, D1 divulga di- y trisacáridos que incluyen grupos que tienen dos o tres unidades monosacáridas (preferiblemente de C₅ a C₈) tales como sacarosa, celobiosa, maltosa, lactosa, y rafinosa.

Así las cosas, D1 no divulga conjugados que comprendan las características estructurales específicamente aquí reclamadas, tal como se mostró anteriormente. De hecho, D1 divulga compuestos estructuralmente diferentes a los reclamados en la presente invención. Por tal razón, los compuestos de la Reivindicación 1 no se encuentran anticipados por D1.

En adición a lo anterior, vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, D1 no divulga explícitamente las características estructurales de los conjugados de la presente invención, por tal razón la materia aquí reclamada es novedosa frente a D1.

6. a- El Examinador señala que D1 y la patente US2006/0216265 (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 3, 8 a 15 y 18 a 20.

El Examinador señala que D2 se considera el documento más cercano a la invención porque divulga conjugados dendimétricos para transporte de moléculas activas, por ejemplo insulina y

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

sus formulaciones. La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y D2 es que los conjugados de insulina aquí reclamados contienen en sus extremos grupos sacáridos, mientras que los conjugados de D2 contienen en sus extremos grupos guanidinio. El Examinador afirma que dicha diferencia no concede efecto técnico inesperado o ventajoso alguno a los compuestos de la invención.

Por tanto, el Examinador argumenta que la persona medianamente versada en la materia modificaría los conjugados dendrimétricos de D2, al incluirle los grupos sacáridos a las estructuras de los conjugados, derivando de manera obvia la materia reclamada en la presente solicitud.

b- En primer lugar, vale la pena resaltar que los conjugados de insulina reclamados, a diferencia de los divulgados en el arte previo, pueden ser cristalizados **sin el uso de aditivos tales como protamina o Zinc**. Específicamente, el siguiente aparte del Capítulo Descriptivo (página 3, líneas 6-13), evidencia el anterior argumento, así:

“Cuando se formulan insulinas convencionales con protamina y zinc, generalmente se producen formulaciones de liberación sostenida cristalinas. Por el contrario, cuando se formulan los conjugados de insulina descritos en la presente con protamina y zinc utilizando métodos similares, se producen formulaciones amorfas, y se requiere mucha más protamina y zinc para proporcionar liberación sostenida que la requerida para insulinas convencionales, ej. RHI (insulina humana recombinante). Sorprendentemente se ha descubierto que ciertos conjugados de insulina descritos en la presente pueden cristalizarse”

Adicionalmente, en la página 78, líneas 25-29 del Capítulo Descriptivo se describe lo siguiente:

*“Sorprendentemente, se ha descubierto que algunos de conjugados de insulina descritos en este documento se pueden cristalizar **sin el uso de aditivos tales como la protamina o zinc**. Las formulaciones cristalinas de conjugados de insulina pueden ser ventajosas en la mejora de reproducibilidad por lotes, aumentando la estabilidad de la formulación, y la disminuyendo la aglomeración de partículas durante largos periodos de almacenamiento.”*

A la luz de lo anterior, es claro que los conjugados de insulina descritos en el Capítulo Descriptivo, y que hacen parte de la presente invención, pueden ser cristalizados sin el uso de elementos adicionales tales como protamina y zinc. Además, en el Ejemplo 33 y en la Figura 27 del Capítulo Descriptivo se muestra que el buffer 19, que consiste en un buffer fosfatos, es capaz **de producir cristales que comprenden conjugados** de insulina con un ligando sacárido.

En adición a lo anterior, vale la pena resaltar que los conjugados de insulina han sido difíciles de cristalizar utilizando las condiciones de cristalización estándar de insulina. Los inventores de la presente solicitud solucionaron este problema y desarrollaron métodos para cristalizar conjugados de insulina que comprenden ligandos sacáridos de alta afinidad. Como se enseña en el Capítulo Descriptivo, los conjugados de insulina cristalina que comprenden ligandos sacáridos de alta afinidad pueden ser formulados para proporcionar formulaciones cristalinas de liberación sostenida. Las formulaciones cristalinas de conjugados de insulina que comprenden los ligandos sacáridos de alta afinidad son ventajosas porque mejoran la reproducibilidad lote a lote, incrementan la estabilidad de la formulación y disminuyen la aglomeración de las partículas durante largos periodos de almacenamiento.

Ahora bien, y en relación con el arte previo, vale la pena señalar que D1 no enseña conjugados de insulina en el que cada ocurrencia de X sea independientemente un ligando que incluye las estructuras reclamadas, ni mucho menos los conjugados cristalinos de insulina de la invención. Además, D1 enseña complejos que comprenden un **conjugado de insulina y un catión** y establece que la insulina se puede conjugar a un sacárido (D1: párrafo [0067]). D1 también enseña composiciones que comprenden cristales del conjugado catión-insulina (D1: Párrafo [0511]) o la preparación de cristales de conjugados de insulina pegilados (IN105) en presencia de un catión (Zn^{2+}) (D1: Párrafos [0685]-[0726]). Así las cosas, D1 no enseña ni sugiere la preparación **de cristales que comprenden insulina conjugada con un ligando que incluye un sacárido en la ausencia de Zn^{2+} o protamina**, ni mucho menos conjugados cristalinos de insulina que **no contienen un catión**.

A su vez, D2 enseña **moléculas transportadoras que comprenden dendrímeros y una molécula biológicamente activa**, en donde los dendrímeros comprenden grupos guanidina, amidina, ureido o tioureido, unidos a átomos tetravalentes, los cuales comprenden **características estructurales completamente diferentes** de los conjugados cristalinos de insulina aquí reclamados. D2 no enseña ni mucho menos sugiere conjugados de insulina que contienen un ligando, que incluyen un sacárido, y mucho menos que dichos conjugados estén en forma cristalina o en cualquier otra forma.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por lo tanto, D1 y D2 no habrían conducido a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar los conjugados cristalinos de insulina aquí reclamados, ni mucho menos hubiera podido predecir a partir de dichas enseñanzas que se hubieran podido obtener en condiciones tales en las que elementos esenciales y necesarios en D1 para la cristalización como un catión tal como Zn^{2+} o protamina estuvieran ausentes, tal como lo reclama la presente invención.

Además, vale la pena resaltar que las formulaciones de los conjugados cristalinos de }insulina aquí reclamados son ventajosos en la mejora de la reproducibilidad lote a lote, el aumento de estabilidad de la formulación, y la disminución de la aglomeración de partículas durante largos períodos de almacenamiento, lo cual no se encuentra sugerido ni motivado por el arte previo citado.

En este punto vale la pena señalar que el MAP establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos³. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴. Por tal razón, **nada** en D1 o D2 sugiere ni enseña los conjugados aquí reclamados, ni mucho menos que pueda ser cristalizado sin utilizar componentes adicionales tales como zinc o protamina.

En conclusión, nada en el arte previo proporciona enseñanzas o sugerencias que lleven a la persona medianamente versada en la materia a producir los conjugados cristalinos aquí reivindicados, por tal razón, la materia reclamada en la presente invención es inventiva sobre el arte previo citado por el Examinador.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

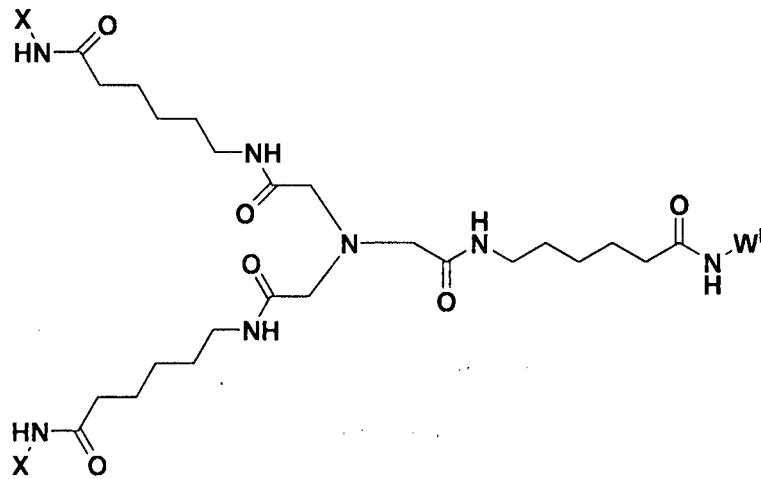
T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

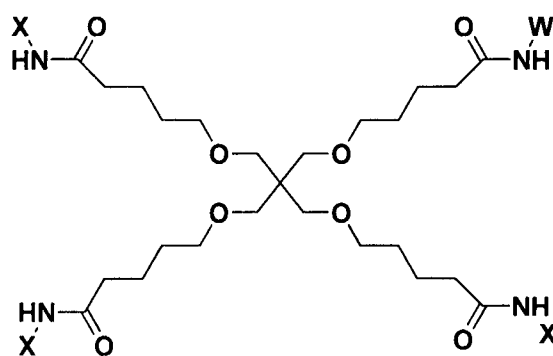
10

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

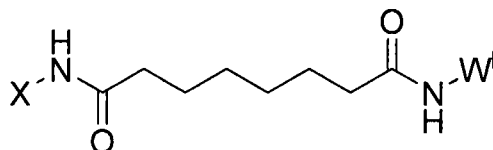
1. Un conjugado de insulina cristalina de fórmula:



IIIb-3, o



IIIc-2, o

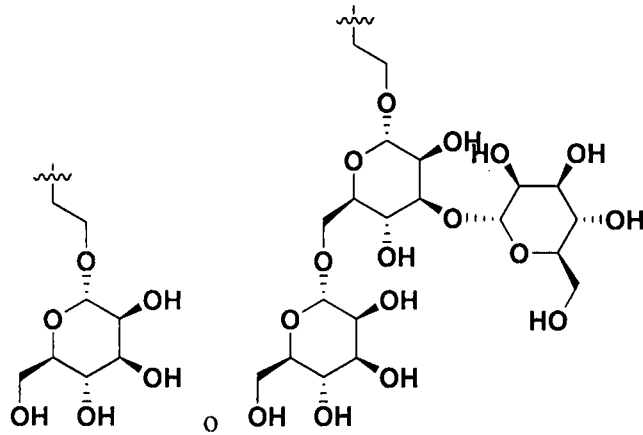


IIId-1

en donde:

W^I es una molécula de insulina; y
cada ocurrencia de -X es

11



2. El conjugado de insulina cristalina de la Reivindicación 1, en donde la molécula de insulina se selecciona a partir del grupo que consta de la insulina lispro, insulina aspart e insulina glulisina.
3. El conjugado de insulina cristalina de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde la molécula de insulina es insulina glargina o insulina detemir.
4. El conjugado de insulina cristalina de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la molécula de insulina se conjuga vía el grupo épsilon-amino de Lys^{B29}.
5. Una formulación de liberación sostenida que comprende un conjugado de insulina cristalina de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
6. La formulación de la Reivindicación 5, en donde la formulación comprende protamina.
7. Un sistema de entrega mediante bombeo que comprende una suspensión de un conjugado de insulina cristalina de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el sistema de entrega mediante bombeo opera mediante la infusión de la suspensión de conjugado de insulina cristalina en un mamífero.
