

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición en polvo, que comprende glucagón (SEQ ID NO: 1), un fosfolípido, y β -ciclodextrina, en donde la proporción de glucagón a fosfolípido a β -ciclodextrina es 1:1:8 en peso.
2. La composición en polvo de la Reivindicación 1, en donde el fosfolípido es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en dodecilosfocolina, didecilosfatidilcolina, lisolauroilosfatidilcolina, dioctanoilosfatidilcolina, dilauroilosfatidilglicerol o mezclas de los mismos.
3. La composición en polvo de la Reivindicación 2, en donde el fosfolípido es dodecilosfocolina.
4. La composición en polvo de la Reivindicación 2, en donde el fosfolípido es didecilosfatidilcolina.
5. La composición en polvo de la Reivindicación 2, en donde el fosfolípido es lisolauroilosfatidilcolina.
6. La composición en polvo de la Reivindicación 2, en donde el fosfolípido es dioctanoilosfatidilcolina.
7. La composición en polvo de la Reivindicación 2, en donde el fosfolípido es dilauroilosfatidilglicerol.
8. Una composición en polvo, que consiste en glucagón (SEQ ID NO: 1), dodecilosfocolina, y β -ciclodextrina, en donde la proporción de glucagón a dodecilosfocolina a β -ciclodextrina es 1:1:8 en peso.
9. La composición en polvo de acuerdo con la Reivindicación 1, que además comprende citrato de sodio o ácido cítrico.
10. La composición en polvo de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la cantidad de citrato de sodio o ácido cítrico es hasta 10% en peso del peso total de la composición.
11. La composición en polvo de acuerdo con la Reivindicación 1, que además comprende agua.

12. La composición en polvo de acuerdo con la Reivindicación 11, en donde el contenido de agua de la composición es inferior al 5% en peso del peso total de la composición.

13. Un aplicador nasal para una formulación en polvo, dicho aplicador incluye un reservorio de formulación en polvo, y una formulación en polvo contenida dentro del reservorio, en donde la formulación en polvo es una composición de conformidad con la Reivindicación 1.

14. Un método para preparar una formulación en polvo de la Reivindicación 1, tal método comprende las etapas de:

- a. formar una primera solución de glucagón (SEQ ID NO: 1) y el fosfolípido en un vehículo acuoso, en donde el fosfolípido está presente en una concentración mayor o igual a la concentración micelar crítica;
- b. agregar la β -ciclodextrina a la primera mezcla para formar una segunda mezcla;
- c. secar la segunda mezcla para formar una formulación sólida; y
- d. procesar la formulación sólida para producir un polvo uniforme.

15. El método de la Reivindicación 14, en donde el secado de la segunda mezcla es llevado a cabo mediante secado por congelamiento o secado por aspersión.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0008148

Solicitud de Patente de Invención titulada: “POLVO NASAL QUE CONTIENE GLUCAGON O UNA FORMULACIÓN ANÁLOGA DE GLUCAGON Y UN MÉTODO PARA PREPARARLO”

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY

Nuestra Ref.: P2017/000158

RESPUESTA AL OFICIO No. 14966, NOTIFICADO EL 11 DE DICIEMBRE DE
2018
(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 en la solicitud inicial. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las reivindicaciones: 1¹-6, 8, 10, 12-14, 17,19 y 20;

¹ Esta numeración **1'** corresponde a la usada por el Examinador durante el examen de fondo, que se refiere a la reivindicación que se encuentra luego de la Reivindicación 1 (como numeración reiniciada).

- Se modificó la Reivindicación 1 incluyendo todas las características esenciales de la composición y las cuales tienen soporte en los ejemplos 1 2 y 3 del Capítulo Descriptivo y en la antigua Reivindicación 14;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 2-7, que encuentran soporte en la página 19 línea 5-15 del Capítulo Descriptivo; se agrega la nueva Reivindicación 8, que se encuentra dentro del alcance de la Reivindicación 1 y además encuentra soporte en el ejemplo 3 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 9 corresponde a la antigua Reivindicación 9 pero se modificó la dependencia;
- las nuevas Reivindicaciones 10 y 15 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 11 y 18, respectivamente;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 11 y 12, que encuentran soporte en las páginas 33 línea 20 a 34 línea 20 del Capítulo Descriptivo;
- las nuevas Reivindicaciones 13 y 14 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 15 y 16, respectivamente; para el caso de la Reivindicación 16, se eliminó del preámbulo la actividad farmacológica.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador sugiere modificar el título ya que la referencia actual es muy general para la materia reclamada y además hace referencia a materia no patentable.

b- Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, se modifica el título de la presente invención así:

“POLVO NASAL QUE CONTIENE GLUCAGON O UNA FORMULACIÓN ANÁLOGA DE GLUCAGON Y UN MÉTODO PARA PREPARARLO”.

3. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones al Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 19 se refiere a métodos de tratamiento lo cual es materia no patentable;

- el Capítulo Reivindicatorio se encuentra incorrectamente numerado, pues a partir de la Reivindicación 2 se reinicia la numeración, por lo que existen dos reivindicaciones “1”;
- las Reivindicaciones 1, 1' y 2 definen la composición por los ingredientes, pero no indica concentraciones;
- las Reivindicaciones 1, 1' 2 y 16 se refieren a un valor de *“fase distinguida por un mesopico de XRPD como se determina por la filtración en polvo de rayos-X”*;
- la Reivindicación 16 además se refiere a *“actividad de glucagón”*, que corresponde a un resultado a alcanzar y no define la composición, por lo que se sugiere reemplazar esto por las características esenciales, estructurales o funcionales;
- la Reivindicación 17 se refiere a ella misma en la dependencia;
- las Reivindicaciones 1, 3 a 5, 8 y 16 se refieren a: *“análogo de glucagón”*, *“ciclodextrina”*, *“tensoactivo fosfolípido”*, *“ácidos orgánicos de bajo peso molecular y sales y ésteres de los mismos”*, *“concentración mayor que o igual a la concentración micelar crítica”*, *“secar”*, *“procesar”* y *“polvo uniforme”* que permiten obtener un amplio número de composiciones y condiciones del método que no están sustentadas en el Capítulo Descriptivo por lo que sugiere limitar la composición y el método a lo realizado y probado;
- las Reivindicaciones 3 y 5 porque reclaman una concentración de glucagón en las composiciones elaboradas de 5 o 10%, por lo que sugiere restringir a lo elaborado y probado.

Adicionalmente, el Examinador afirma que el Capítulo Descriptivo no proporciona información suficiente para que una persona medianamente versada en la materia pueda obtener el aplicador nasal reclamado en la Reivindicación 15. Similarmente, afirma que el método reclamado en las Reivindicaciones 16 a 18 no tiene sustento en el Capítulo Descriptivo, ya que en los ejemplos los componentes de la formulación se disolvieron en una solución 0.01N o 0.1N de HCl y luego se obtuvo el polvo mediante liofilización. Sin embargo, no se menciona un paso de formar una primera mezcla de glucagón y tensoactivo, a la que se agrega la ciclodextrina, ni secado por congelamiento o atomización.

b- i) En respuesta a las objeciones del Examinador me permito en primer lugar, llamar respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, que como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, reemplaza en su

totalidad al anteriormente presentado siendo actualmente claro y conciso ya que de una parte, se corrigió el error en la numeración, quedando un Capítulo de 15 reivindicaciones en el que se eliminó la materia no patentable. De otra parte, en la Reivindicación 1 se describen específicamente las características esenciales de la composición así como la proporción en que se encuentran y adicionalmente, se incluyeron nuevas reivindicaciones que permiten definir claramente la invención y las cuales cuentan con suficiente soporte en el Capítulo Descriptivo como se mencionó previamente.

A su vez, respetuosamente me permito señalar que se eliminaron las expresiones “fase distinguida por un mesopico de XRPD como se determina por la filtración en polvo de rayos-X”, “actividad de glucagón”, “ácidos orgánicos de bajo peso molecular y sales y ésteres de los mismos” y “análogo de glucagón”. Además, se definió el activo “glucagón” en términos de su identificación de secuencia, la “ciclodextrina” se definió específicamente a β -ciclodextrina. En el caso de “tensoactivo fosfolípido”, se eliminó la expresión “tensoactivo” y además se definió la proporción de éste en la composición (Reivindicación 1). A su vez, las Reivindicaciones 2-7 fueron incluidas con el fin de dar claridad a las posibilidades en las que cabe el agente de este tipo. Por todo lo anterior, considero superada cualquier objeción relacionada a dichos términos y expresiones.

ii) Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, resaltando indudablemente las características esenciales que lo distinguen del estado de la técnica, pero no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada y proporcionar detalles adicionales, no sólo limitaría la protección de la patente sino que además reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho.

Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Del mismo modo, me permito señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) el propósito del

Capítulo Descriptivo es asegurar que, por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona medianamente versada en la materia pueda poner en práctica la invención, y por el otro que esta divulgación sea suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología². Por lo tanto, no es necesario ilustrar todas las modalidades reclamadas en las reivindicaciones.

Con base en lo anterior, la expresión “*concentración mayor que o igual a la concentración micelar crítica*” resulta claramente comprensible para una persona medianamente versada en la materia, pues correspondería a la concentración de fosfolípido tal que no se encuentre por debajo de la concentración micelar crítica. Además, ya que la composición reclamada en la presente invención fue previamente definida en las Reivindicaciones 1 a 12, una persona medianamente versada en la materia comprendería con claridad cuáles son las concentraciones micelares críticas con base no sólo en los fosfolípidos reclamados en la reivindicaciones, sino también aquellos contextualizados en el Capítulo Descriptivo y aquellos aplicables según los conocimientos generales del campo técnico.

A su vez, para las expresiones del método “*secar*”, “*procesar*” y “*polvo uniforme*”, respetuosamente me permito señalar que resultaría claro para una persona medianamente versada en la materia las etapas a las que se refiere el método, partiendo de su conocimiento general del campo técnico así como de la información detallada y contextualizada del Capítulo Descriptivo. Particularmente, estas expresiones se encuentran soportadas en el capítulo descriptivo en las páginas 31 a 37 donde está definido claramente, el método de “*secado*” que puede ser por congelación, por pulverización, en bandejas u otras técnicas, la etapa de “*procesar*” que corresponde entre otras actividades a procesos de tamizaje y el “*sólido uniforme*” que corresponde a las características de tamaño y morfología claramente definidos y establecidos.

En este sentido, y de acuerdo con el artículo 51 de la Decisión 486 el alcance de los términos utilizados en las reivindicaciones debe ser interpretado de acuerdo al Capítulo Descriptivo o figuras y no como términos meramente independientes. De igual manera, el Manual MAP destaca que el significado y el alcance de los términos utilizados en las reivindicaciones debe ser el que normalmente se les da en el área técnica de la solicitud y debe ser claro para la persona medianamente versada en la materia con la sola lectura de las reivindicaciones³. Por lo tanto, la definición, el alcance y la interpretación de los términos utilizados en las reivindicaciones deben basarse en el campo técnico, el Capítulo

² Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Sección 3.3

³ Ibidem, Sección 4.6.1

Descriptivo y sus figuras y así entonces como lo mencioné previamente. El Capítulo Descriptivo proporciona información suficiente para que cualquier experto medianamente versado en la materia pueda entender y reproducir el aplicador nasal reivindicado y descrito en el Capítulo Descriptivo y en las figuras sin experimentación excesiva.

iii) Respecto al aplicador nasal de la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 15), me permito aclarar que, como se menciona en la página 38 del Capítulo Descriptivo, estos aplicadores son claramente entendidos por una persona medianamente versada en la materia, tienen un depósito de formulación en polvo, una formulación en polvo contenida dentro del reservorio, y un mecanismo para expulsar la formulación en polvo del depósito a través de la boquilla que se puede recibir dentro de la fosa nasal. Además, la Figura 10 ilustra un dispositivo idóneo, cuyos componentes y funcionamiento se describen claramente en las páginas 38 a 40 del capítulo Descriptivo. Por lo que, contrario a las observaciones del Examinador, donde se establece que el Capítulo Descriptivo no posee información suficiente para esta modalidad, puesto que, como se demostró con anterioridad, el Capítulo Descriptivo sí provee tal información.

iv) Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- El Examinador afirma que el documento “*Nasal glucagon in the treatment of hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients*”⁴ (D1) afecta la novedad de la presente invención.

Particularmente, el Examinador afirma que D1 anticipa todas las características de la Reivindicación 1 ya que describe una composición en polvo para administración nasal de glucagón que comprende α -ciclodextrina y didecanoil-fosfatidil-colina (DDPC). El Examinador afirma que la Reivindicación 1 que reclama una composición en polvo que comprende glucagón o un análogo de glucagón, una ciclodextrina y un tensoactivo fosfolípido no es novedosa frente a D1.

⁴ Rosenfalck AM, et al. 1992. Nasal glucagon in the treatment of hypoglycaemia in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*;17:43-50

b- En respuesta a esta objeción, me permito manifestar que en vista de las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio y descritas en el numeral 1 del presente memorial, D1 **no** divulga una composición que comprenda **todos** los elementos esenciales de la presente invención, los cuales se encuentran claramente definidos en la Reivindicación 1, es decir una composición en polvo que comprende glucagón (SEQ ID NO: 1), un fosfolípido, y β -ciclodextrina, en donde la proporción de glucagón a fosfolípido a β -ciclodextrina es **1:1:8 en peso** y dentro de las opciones de fosfolípido descritas en las Reivindicaciones 2 a 7 ninguna corresponde al fosfolípido particular DDPC que divulga D1.

Aunque D1 se refiere a un kit de emergencia compuesto por un polvo de glucagón humano biosintético con didecanoil-fosfatidil-colina (DDPC) como un potenciador de la absorción y alfa-ciclodextrina como el vehículo en polvo, dispensado en un dispositivo desechable (Hypogon @ Nasal), D1 no proporciona ninguna información con respecto a las cantidades de dichos ingredientes o el proceso para obtener tales composiciones. De hecho, en la página 23 del Capítulo Descriptivo se hace referencia a este documento como estado del arte y se menciona que la composición allí divulgada comprende los ingredientes glucagón, DDPC y alfa-ciclodextrina en una proporción de 1:1:8 (o **1:2:17**), mientras que la composición de la presente invención corresponde a una composición de glucagón de SEQ ID NO: 1, un fosfolípido y beta-ciclodextrina en la proporción **1:1:8**. Adicionalmente, en el Capítulo Descriptivo se ratifica que no hay información de cómo estos ingredientes fueron combinados y por lo tanto no hay divulgaciones que afecten la novedad de la materia reclamada.

De acuerdo con lo anterior, y con el fin de fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, me permito señalar que, de acuerdo al MAP, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención⁵. 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 invención⁶. En el presente caso, D1 no anticipa las características estructurales esenciales reclamadas en la presente invención por lo que resulta una composición nueva frente al arte previo citado.

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 9.4

⁶ 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>)

5. a. i) El Examinador afirma que la Reivindicación 3 carece de nivel inventivo frente a D1, siendo este el arte previo más cercano a la invención, ya que describe composiciones en polvo para la administración nasal de glucagón, que comprenden alfa-ciclodextrina y DDPC. Según el Examinador, la diferencia entre la Reivindicación 3 y D1 es que la concentración de glucagón está entre el 5 y el 15% y señala que esta diferencia no proporciona un efecto técnico, ya que las composiciones de D1 son equivalentes a las composiciones intramusculares de glucagón.

El Examinador afirma que el problema técnico a resolver por la invención es “¿cómo obtener polvos nasales de glucagón alternativos a los conocidos en D1?”. Sin embargo, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a evaluar diferentes concentraciones de los ingredientes de la composición, basándose en el conocimiento general en el campo de los polvos nasales. Además, el Examinador cita el artículo “Glucagón intranasal: un enfoque prometedor para el tratamiento de la hipoglucemia grave”⁷ para argumentar que la adición de ácidos orgánicos es un conocimiento general para obtener composiciones alternativas. Consecuentemente, El Examinador indica que las Reivindicaciones 2-14 al ser dependientes y no mencionar características inventivas adicionales, tampoco cumplen el requisito de nivel inventivo.

ii) Similarmente, el Examinador afirma que la Reivindicación 16 carece de nivel inventivo frente a D1 y a la patente WO1992/016196 (D2), señalando que D2 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 16, porque describe métodos para fabricar polvos nasales para la administración nasal de péptidos, diferenciándose de D2 en que el glucagón se selecciona primero entre los péptidos, mezcla primero el tensoactivo con el glucagón y luego adiciona la ciclodextrina.

El Examinador argumenta que el orden de adición de los ingredientes a la composición no proporciona ningún efecto técnico ya que de acuerdo al Capítulo Descriptivo, los ingredientes de la formulación se disolvieron primero en HCl 0.01N o 0.1N, y luego se obtuvo el polvo por liofilización. En consecuencia, el Examinador define el problema técnico como “¿cómo obtener métodos de preparación de polvos intranasales de glucagón alternativos a los conocidos en D2?”.

⁷ Pontiroli, A. E. (2014). Intranasal glucagon: a promising approach for treatment of severe hypoglycemia. Journal of diabetes science and technology, 9(1), 38-43

Sin embargo, y similar a su análisis anterior sobre D1, el Examinador concluye que D2 describe composiciones en polvo para la administración nasal de glucagón, que comprenden alfa-ciclodextrina y DDPC, por lo tanto, la selección de glucagón para la preparación de composiciones de polvo nasal sería obvia para cualquier persona medianamente versada en la materia refiriéndose también a la referencia 7 del pie de página, y además le resultaría obvio modificar los constituyentes de la composición. Consecuentemente, el Examinador indica que las reivindicaciones 17 a 19 al ser dependientes y no mencionar características inventivas adicionales, también incumplen el requisito de nivel inventivo.

b- En respuesta a las anteriores objeciones respecto al nivel inventivo de la presente invención, me permito nuevamente resaltar las modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio el cual, siendo más claro y conciso ahora, permitirá entender fácilmente las diferencias con el arte previo, así como el nivel inventivo asociado a su desarrollo. Ahora bien, es importante resaltar las siguientes consideraciones:

- de nuevo, D1 se refiere a un kit de emergencia compuesto por un polvo de glucagón humano biosintético con DDPC como potenciador de la absorción y alfa-ciclodextrina como vehículo en polvo, dispensado en un dispositivo desechable (Hypogon @ Nasal);
- D2 está dirigida a una preparación farmacéutica para administración nasal que no describe formulaciones para administrar por vía nasal que incluya el glucagón y tampoco un alquil éter inferior de celulosa, como en la formulación reivindicada;
- la selección de β -ciclodextrina en la composición reivindicada (y que no se encuentra definida en D1 ni D2, da como resultado otras propiedades ventajosas que se describen en el Capítulo Descriptivo, página 22 línea 5 a 10: *“la ciclodextrina ayuda a adherir el polvo a la superficie de la mucosa. A menos soluble es la ciclodextrina, más grande se espera el polvo que sea físicamente muco-adhesivo. Con base en las propiedades de solubilidad de las ciclodextrinas, la muco-adhesividad se espera disminuya en el orden de β -CD > α -CD > HP- β -CD”*;

- la composición reivindicada es útil incluso bajo condiciones ambientales extremas (es decir, temperatura por debajo de la congelación), en la que se congelaría un kit de emergencia que contenga un vehículo líquido para la reconstitución de glucagón, como el de D1;
- los datos generados con la formulación en polvo reivindicada (Figura 7) muestran que las concentraciones de glucosa en plasma continúan aumentando durante al menos 90 minutos después de la dosificación, lo que es comparable a los resultados de la administración intramuscular de glucagón durante el mismo período de tiempo; así mismo, los datos generados en niños (12 a <17 años) muestran que las concentraciones en plasma continúan aumentando durante al menos 60 minutos después de la administración (Figura 8B);
- adicionalmente, en el Capítulo Descriptivo, página 26 línea 5 a 10 y ejemplo 11 se muestra que la farmacocinética y la farmacodinamia resultantes del tratamiento con las composiciones de la presente invención no se ven afectadas negativamente por la congestión nasal, demostrando que el tiempo para niveles de glucagón en plasma máximo fue aproximadamente 20 minutos postdosificación;
- Por su parte D1 no indica si su composición puede ser usada en condiciones de congestión nasal como resfriado común o alergias estacionales; esta diferencia radica en el proceso de fabricación ya que la cosolubilización de los componentes fosfolípidos y ciclodextrina seguidos por el secado y formación del polvo generan la formación de una **única estructura física con un pico de XRPD característico** que particularmente mejora la absorción del ingrediente activo, como se sustenta a lo largo del Capítulo Descriptivo y específicamente en la página 27;
- por otro lado, ni D1 ni D2 sugieren los inesperados resultados de la composición reivindicada, la cual tiene un desempeño equivalente al glucagón inyectable como se muestra en el Ejemplo 10, lo que representa un avance importante e innovador en la terapia para pacientes que tendrán una opción de tratamiento con glucagón fácil de

- usar y sin agujas para tratar la hipoglucemia en una situación de emergencia;
- la composición reivindicada tiene una ventaja adicional en cuanto al suministro efectivo de la sustancia activa por administración intranasal a una sola fosa nasal como se evidencia en el Capítulo Descriptivo página 16 línea 5 y en la tabla 2, mientras que la formulación de D1 se administró en una dosis dividida con la mitad de una dosis administrada en cada fosa nasal, lo que podría complicar la administración en un episodio de hipoglucemia severa, ya que requeriría administrar dos dosis de medicamento de rescate;
 - siguiendo las enseñanzas de D1 y D2, la persona medianamente versada en la materia llegaría a una formulación que requería la administración de dos dosis de medicación de rescate en una emergencia, lo que complicaría significativamente el tratamiento de rescate de un episodio de hipoglucemia grave.

Adicionalmente, dado que el método de D2 no se refiere a una primera y una segunda etapa de mezcla, sino a la liofilización del agente fisiológico activo y la ciclodextrina en una solución tamponada de pH, seguido de la mezcla del polvo liofilizado con el alquil éter inferior de celulosa, la persona medianamente versada en la materia basado en dichas enseñanzas no estaría motivada a formar una primera mezcla de glucagón y el fosfolípido y luego agregar la ciclodextrina a dicha primera mezcla para formar una segunda mezcla, teniendo expectativas de obtener una estructura física única que proporcione los parámetros farmacotécnicos y resultados biológicos farmacocinéticos mejorados de las composiciones reivindicadas, como se describe en el Capítulo Descriptivo.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, 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 documentos⁸. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo químico/farmacéutico tienen nivel inventivo cuando los compuestos (composiciones) tienen

⁸ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1

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**⁹. En el caso particular, una persona medianamente versada en la materia no se vería motivada a producir una formulación nasal como se define estructuralmente en la Reivindicación 1, ni un método para su fabricación como se reclama en la nueva Reivindicación 14, razonablemente esperando que proporcionaría las ventajas y la actividad biológica como se describe en el Capítulo Descriptivo.

En conclusión, nada en la técnica anterior citada ofrece enseñanzas o sugerencias que conduzcan a la persona medianamente versada en la materia a obtener una composición en polvo de administración intranasal que comprende glucagón (SEQ ID NO: 1), un fosfolípido, y β -ciclodextrina, en donde la proporción de glucagón a fosfolípido a β -ciclodextrina es 1:1:8 en peso y un método de preparación que involucre etapas separadas de mezcla que le brinden a la composición unas características únicas que le proporcionen efecto biológico mejorado; que además sea de administración por una única dosis y en una única fosa nasal facilitando el tratamiento de rescate en un caso de hipoglicemia severa.

Finalmente, me permito respetuosamente señalar que la única manera en que una persona medianamente versada en la materia llegaría obviamente a la presente invención sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, ya que aunque D1 y D2 mencionan formulaciones nasales con algunos de los ingredientes enumerados en la Reivindicación 1, o un método para obtener una formulación nasal, ni D1 ni D2 mencionan las proporciones específicas de la presente invención (glucagón a fosfolípido a β -ciclodextrina es 1:1:8 en peso) o los pasos para formar una primera y una segunda mezcla del método de elaboración reivindicado. De hecho, a partir de las enseñanzas de D1 y D2, el experto en la materia estaría motivado para obtener una composición diferente, que comprende alfa-ciclodextrina y didecanoilfosfatidil-colina (DDPC). Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva, *el cual* no es apropiado pues anticipa a los resultados presentados por la invención, y así, siempre resultará “*obvio*” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente ésta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

⁹ Ibídem, Sección 10.8.1.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por 5 reivindicaciones adicionales;
- Recibo de pago correspondiente a examen adicional.