

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

Señores
NOVO NORDISK A/S

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN INSULINA**”.

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2017/083013

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de diciembre de 2017.

PRIORIDAD: EP 16204688.2 16 de diciembre de 2016.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 11 de enero de 2022, bajo el número NC2019/0006017, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del radicado N° NC2019/0006017 del 10 de junio de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de formulaciones de insulina para trastornos metabólicos que permita una glicemia casi normal sostenida (pág. 1, párr. 2°).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una formulación de derivados de insulina, que es capaz de promover un estado conformacional y un patrón de oligomerización que se asemeja más al de la insulina humana, es decir, hexámeros, especialmente hexámeros R6 (pág. 2, párr. 2°).

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0006017 el 11 de enero de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN UN DERIVADO DE INSULINA, ZINC, FENOL, GLICEROL Y M-CRESOL”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- De la descripción se desprende que la concentración de fenol es esencial para lograr el objeto de la invención. Sin embargo, la reivindicación 1 comprende un rango amplio sobre el cual no está demostrado dicho objeto. Se sugiere delimitar esta característica acorde a los sustentado en la descripción con el fin de diferenciar esta materia del estado del arte.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 16 de diciembre de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2013153000	“Insulin formulations”	17 de octubre de 2013
D2	WO03094951	“Soluble formulations comprising insulin aspart and insulin detemir”	20 de noviembre de 2003

El documento D1¹ divulga una formulación farmacéutica que comprende un derivado de insulina que puede ser convenientemente preparada adicionando glicerol, fenol, m-cresol e iones de zinc (resumen).

El documento D1² divulga composiciones que comprenden insulina de acción rápida y prolongada (resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una composición farmacéutica que comprende un derivado de insulina seleccionado del grupo que consiste en A14E, B16H, B25H, B29K ((Nε-Eicosanodioil-γGlu-[2-(2-{2-[2-(2-aminoetoxi)- etoxi]acetilamino}etoxi)etoxi]acetil)), insulina humana desB30 (Compuesto 1); A14E, B16H, B25H, B29K (Nε-Hexadecandioil-γGlu), insulina humana desB30 (Compuesto 2); A14E, B16H, B25H, B29K (Nε-Eicosanodioil-γGlu), insulina humana desB30 (Compuesto 3); y A14E, B25H, desB27, B29K (Nε-Octadecandioil-γGlu), insulina humana desB30 (Compuesto 4); y que comprende, además de 1 a 2 % (peso/peso) de glicerol; de 45 a 75 mM de fenol; de 0 a

¹<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049328249/publication/WO2013153000A2?q=WO2013153000>

²<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/029414625/publication/WO03094951A1?q=WO2003094951>

Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

19 mM de m-cresol; de 1.5 a 2.5 moles de iones de zinc por seis moles de dicho derivado de insulina; de 5 a 50 mM de cloruro de sodio; y que tiene un valor de pH en el intervalo de 7.2 a 8.0” (Radicado N° NC2019/0006017 del 11 de enero de 2022).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende un derivado de insulina seleccionado del grupo que consiste en	Formulación farmacéutica que comprende	Formulación farmacéutica soluble que comprende
A14E, B16H, B25H, B29K ((Nε-Eicosanodioil-γGlu-[2-(2-[2-(2-aminoetoxi)-etoxi]acetilamino)etoxi]etoxi]acetil)), insulina humana desB30 (Compuesto 1); A14E, B16H, B25H, B29K (Nε-Hexadecandioil-γGlu), insulina humana desB30 (Compuesto 2); A14E, B16H, B25H, B29K (Nε-Eicosanodioil-γGlu), insulina humana desB30 (Compuesto 3); y A14E, B25H, desB27, B29K (Nε-Octadecandioil-γGlu), insulina humana desB30 (Compuesto 4); y que comprende, además	Un derivado de insulina seleccionado del grupo de A14E, B16H, B25H, B29K ((Nε-Eicosanodioil-γGlu- [2-(2- {2- [2- (2-aminoetoxi)-etoxi] acetilamino} etoxi) etoxi]acetil)), insulina humana desB30; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-Hexadecandioil-γGlu), insulina humana desB30; A14E, B16H, B25H, B29K (Nε- Eicosanodioil-γ Glu), insulina humana desB30; y A14E, B25H, desB27, B29K(Nε-Octadecandioil-γGlu), insulina humana desB30 (reiv. 5)	Insulina aspart y detemir (reiv. 1).
de 1 a 2 % (peso/peso) de glicerol;	No más de 2% de glicerol (reiv. 1).	10 a 250 mM de glicerol (reiv. 10 y 11).
de 45 a 75 mM de fenol;	16 a 35 mM de fenol (reiv. 1).	Fenol en un rango de 20 mM a 50 mM (reiv. 6).
de 0 a 19 mM de m-cresol;	16 a 35 mM de m-cresol (reiv. 1).	m-cresol en un rango de 20 mM a 50 mM (reiv. 6).
de 1.5 a 2.5 moles de iones de zinc por seis moles de dicho derivado de insulina;	De 3.8 a 5 moles del ion Zn por 6 moles del derivado de insulina (reiv. 9)	iones Zn en una proporción de 2.3 a 4.5 moles de Zn ²⁺ , por cada hexámero de insulina (reiv. 7)
de 5 a 50 mM de cloruro de sodio; y	No más de 20 mM de NaCl (reiv. 10)	Cloruro de sodio de 5 a 40 mM (reiv. 9).
pH en el intervalo de 7.2 a 8.0.	pH de 7.2 a 8.2 (reiv. 9)	pH entre 7 y 8 (reiv. 2)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación farmacéutica que comprende un derivado de insulina seleccionado del grupo de A14E, B16H, B25H, B29K ((Nε-Eicosanodioil-γGlu- [2-(2- {2- [2- (2-aminoetoxi)-etoxi] acetilamino} etoxi) etoxi]acetil)), insulina humana desB30; A14E, B16H, B25H, B29K(Nε-Hexadecandioil-γGlu), insulina humana desB30; A14E, B16H, B25H, B29K (Nε- Eicosanodioil-γ Glu), insulina humana desB30; y A14E, B25H, desB27, B29K(Nε-Octadecandioil-γGlu), insulina humana desB30 (reiv. 5), no más de 2% de glicerol, 16 a 35 mM de fenol, 16 a 35 mM de m-cresol (reiv. 1), de 3.8 a 5 moles del ion Zn por 6 moles del derivado de insulina, pH de 7.2 a 8.2 (reiv. 9) y no más de 20 mM de NaCl (reiv. 10) para prevenir o tratar la diabetes (pág. 1, lín. 4 y 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación divulgada del documento D1 consiste en las concentraciones del ion zinc que se presenta en un

Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

rango de 1.5 a 2.5 moles por cada 6 moles del derivado de insulina y fenol en una concentración de 45 mM a 75 mM.

El efecto que se logra al incluir un rango de zinc de 1.5 a 2.5 moles por cada 6 moles del derivado de insulina y fenol en una concentración de 45 mM a 75 mM es mejorar el perfil farmacocinético de la formulación, por ejemplo, que la composición sea de acción rápida pero que su efecto sea prolongado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la formulación conocida en D1 con el fin de mejorar la estabilidad química y física de la composición?

Sin embargo, incluir un rango de zinc de 1.5 a 2.5 moles por cada 6 moles del derivado de insulina y fenol en una concentración de 45 mM a 75 mM para mejorar el perfil farmacocinético de la formulación, por ejemplo, que la composición sea de acción rápida pero que su efecto sea prolongado ya está sugerido en el documento D2 que refiere composiciones que comprenden insulina aspart y detemir; comprende iones Zn en una proporción de 2.3 a 4.5 moles de Zn²⁺ por cada hexámero de insulina (reiv. 7), así como un sistema conservante que comprende fenol y m-cresol, donde cada uno puede presentar una concentración en el rango de 20 a 50 mM (reiv. 1 a 6), buscando que dicha composición presente un perfil farmacocinético adecuado, es decir, que su acción sea rápida pero que tenga un efecto prolongado (pág. 3, lín. 3 y 4).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a emplear un rango de 1.5 a 2.5 moles de zinc por cada 6 moles del derivado de insulina y fenol en el rango de 45 mM a 75 mM del documento D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la formulación de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013153000	1 a 7	Nivel Inventivo
D2	WO03094951	1 a 7	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a D1

El solicitante argumenta que la composición no puede ser derivada del documento D1 dado que “(...) *no sería obvio para dicho versado disminuir la cantidad de Zn y m-cresol y aumentar la cantidad de fenol. Así las cosas, claramente dicha persona versada enfrentaría un gran número de incompatibilidades técnicas entre la materia divulgada en dicho arte previo, lo que hace que la combinación de las enseñanzas de estos no sea obvia (...)*”.



Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

Se aclara que el documento D1 es considerado como el estado del arte más cercano a la invención, a pesar de que no revela explícitamente composiciones con las concentraciones de algunos excipientes referidos por la solicitud, sin embargo D1 los sugiere a lo largo de la descripción, adicionalmente, el presente estudio se complementa con el documento D2, que divulga composiciones de insulina donde se usa una proporción desde 2.3 moléculas de Zn por cada hexámero de insulina y se reclaman concentraciones de fenol de 20 a 50 nM. Por lo tanto, estas características sugeridas por el estado del arte previo D2 se superponen con las reclamadas por la reivindicación independiente, lo que deriva en que la solicitud carezca de altura inventiva.

El solicitante afirma que las reivindicaciones dependientes comprenden materia patentable en vista de D1 toda vez que *“(…) estas comprenden las características que se reclaman en la reivindicación independiente y además adicionan características adicionales. Por lo tanto, vale la pena mencionar que D1 no divulga absolutamente todas las características de la reivindicación independiente ni dependientes de la presente invención, por lo que cualquier persona medianamente versada en la materia consideraría que dichas reivindicaciones también son inventivas a la luz de las múltiples diferencias con D1 (…)”*.

Se aclara que tiene razón, dado que la concentración de los excipientes reclamados en la reivindicaciones 8 a 10 no son divulgados por el estado del arte consultado; por lo anterior y teniendo en cuenta que se encuentran ventajas técnicas en estas características y que se delimitan adecuadamente estas reivindicaciones se reconoce su nivel inventivo frente al estado del arte.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0006017		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2017/083013		15 de diciembre de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
16 de diciembre de 2016				X					
Solicitante									
NOVO NORDISK A/S									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 10
Palabras clave utilizadas	Insulin Glycerol Phenol m-cresol Zinc Compositions
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 38/28
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA/USPTO	WO2013153000	17/10/2013	1 a 7	Reiv. 1, 5, 9 y 10; pág. 1, lín 4 y 5; pág. 13, lín. 3 a 19.	Y
ISA	WO2009115469	24/09/2009	-	-	A
	WO2015052088	16/04/2015	-	-	A
USPTO	US8865647	21/10/2014	-	-	A
	US2005065066	16/11/2006	-	-	A
Patbase	US5747642	05/05/1998	-	-	A
	US5474978	12/12/1995	-	-	A
	US6489292	03/12/2002	-	-	A
	US2007155654	05/07/2007	-	-	A
	US2014328943	06/11/2014	-	-	A
	WO11085393	14/07/2011	-	-	A
STNext	WO2008132229	06/11/2008	-	-	A
	WO2006082245	10/08/2006	-	-	A
Derwent	WO00/43034	27/07/2000	-	-	A
	WO2007074133	05/07/2007	-	-	A



Oficio N° 1695 de 9 de febrero de 2022

Ref. Expediente N° NC2019/0006017

	WO2012080320	21/06/2012	-	-	A
Espacenet	WO03094951	20/11/2003	1 a 7	reiv. 1, 2, 6, 7, y 9 a 11; pág. 3, lín 3 a 4	Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)		Dunn. M. F (2005). Zinc–ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer – a review. <i>BioMetals</i> 18:295–303.			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Jenssen M. H et al. (2011). Self-association of long-acting insulin analogues studied by size exclusion chromatography coupled to multi-angle light scattering. <i>Journal of Chromatography B</i> , 879, 2945– 2951.			
O					
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.					
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.			“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos.		
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.			“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.		
“L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan.			“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.		
“O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A.					
“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.					
Fecha del reporte de búsqueda: 08/02/2022					