

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2019/0013768** solicitud de patente de invención a favor de **NOVONORDISK** Título: **COMPUESTOS DE MIC-1 Y USOS DE ESTOS**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 17430 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 10 de noviembre de 2021.

a. Claridad de las reivindicaciones

Con el fin de superar las objeciones de su despacho, adjunto un nuevo pliego reivindicatorio en donde se superan todas y cada una de las objeciones emitidas. Particularmente, el compuesto MIC-1 ha sido definido por todas sus características esenciales tal y como lo ha requerido su despacho de forma que el alcance de la invención ha quedado claramente definido sin lugar a ambigüedades. En cuanto a definir la secuencia de aminoácidos del polipéptido MIC-1 la propia descripción establece que el "*polipéptido MIC-1*" se refiere a la secuencia de monómero de MIC-1 humana de SEQ ID NO: 1 o un análogo de la misma por lo que un versado en la materia entendería de las enseñanzas de la descripción la estructura específica de dicho polipéptido. En cuanto a la expresión "*donde la extensión de aminoácidos comprende de 3 a 36 residuos de aminoácidos*" consideramos que esta es una justa generalización de las enseñanzas de la descripción.

Recordemos que el alcance reivindicado en las reivindicaciones independientes abarca y tiene como finalidad proteger un **concepto inventivo** y no una descripción de la materia ejemplificada. Así mismo, las reivindicaciones dependientes definen las **modalidades preferidas** o particulares de la invención en donde su despacho ya puede observar con mayor claridad aquellas modalidades para las cuales el solicitante tiene mayor preferencia, valga la redundancia. De esta manera, atentamente solicito a su despacho aceptar la expresión objetada en la medida que la misma protege el concepto inventivo desarrollado por los inventores.

Establece su despacho que "*La reivindicación 1 no es clara, porque reclama un péptido con "(...) la extensión de aminoácidos tiene un pl calculado menor que 6.5 (...)", lo que corresponde a un resultado a alcanzar de los polipéptidos MIC-1. Sin embargo, dado que la estructura de los polipéptidos no se encuentra correctamente definida y la característica reclamada podría estar relacionada a cualquier péptido, no puede ser reconocida como una característica esencial. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.*

Teniendo en cuenta que el compuesto MIC-1 ha sido debidamente reivindicado en términos de sus características técnicas, damos por superada la objeción. Es claro que el pl calculado es el resultado de las características técnicas únicas del compuesto MIC-1 reivindicado y no de cualquier polipéptido.

A diferencia de lo objetado por su despacho, las expresiones menor que y al menos si son claras ya que permiten proteger un concepto inventivo y no valores o cantidades específicas. Cuando se dice, por ejemplo, al menos uno de M75L y M86L es claro que se refiere a que puede ser uno de estos o los dos. Por tal razón, obligar al solicitante a eliminar este tipo de expresiones va en contra de la esencia misma de las patentes y destruiría por completo el alcance reivindicado ya que el solicitante se vería obligado a escoger una única modalidad entre las distintas modalidades para los cuales si hay sustento y se ha hecho la debida experimentación. Estas expresiones son utilizadas mundialmente en el lenguaje de patentes para proteger diversos aspectos de las invenciones y Colombia es de los muy pocos países en donde dichos términos no son claros.

Por otra parte, la estructura Quim. 2C ha sido eliminada del pliego reivindicatorio.

b. Descripción

Consideramos superada la objeción sobre la descripción en vista del nuevo alcance reivindicado. Resaltamos nuevamente que la descripción protege un concepto inventivo y no modalidades específicas o materia específicamente descrita en los ejemplos ya que los ejemplos corresponden únicamente a **materia ilustrativa y no limitativa** de la materia reivindicada.

c. Novedad

Consideramos superada la novedad de la invención en vista del documento D1 en vista de las restricciones sustanciales al alcance de la reivindicación 1, ya que la materia ahora descrita no se encuentra revelada en ninguna parte del documento D1.

d. Nivel inventivo

Su despacho cita los documentos D1 y D2 en contra del nivel inventivo de la invención. En cuanto al documento D1, su despacho reconoce que hay una diferencia entre la materia de la reivindicación 3 y el arte previo como se evidencia a continuación.

Específicamente, su despacho establece que *“la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el compuesto de MIC-1 divulgado en el documento D1 consiste en la naturaleza química del prolongador. Adicionalmente, establece que “no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que la reivindicación independiente de la cual depende no define adecuadamente las características técnicas esenciales del compuesto de MIC-1 reclamado. En consecuencia, no es posible asociar los datos de la descripción a la materia reclamada”.*

Teniendo en cuenta que el compuesto MIC-1 ahora se encuentra claramente definido por medio de sus características técnicas esenciales, entendemos que el efecto técnico es ahora reconocido y por lo tanto, la invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

De cualquier manera, en vista de la alta especificidad del compuesto MIC-1 ahora reivindicado, consideramos que en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 un versado en la materia no habría llegado de manera obvia a la invención reivindicada.

e. Efecto técnico

Por otra parte, el compuesto de la invención no solamente no es obvio ni evidente para un versado en la materia, sino que el mismo presenta efectos técnicos sorprendentes como se expone a continuación:

1) Incremento de la vida media de los conjugados

Tal como se puede observar en la **tabla 24** a continuación, los compuestos MIC-1 **con prolongadores** tienen una vida media plasmática TV2, MRT y Tmax mucho más larga en comparación con los polipéptidos MIC-1 no prolongados y con extensiones N. Es importante tener en cuenta en este punto que la prolongación de la vida media plasmática de compuestos biológicos con de ácidos grasos similares a los de la presente invención daba como resultado una vida media que rara vez superaba las 12 horas en ratas. El hecho de que los compuestos de la presente invención presenten una vida media **mayor a 48 horas** es completamente inesperado y sorprendente y debe reconocerse como una evidencia del nivel inventivo del compuesto reivindicado.

Tabla 24: Perfiles farmacocinéticos de compuestos/polipéptidos MIC-1 con extensión en el N-terminal

Compuesto núm./SEQ ID NO	Dosis	ROA	T½ h (media)	MRT h (media)	Tmáx h (media)	% de BA (media)
SEQ ID NO: 1	4 nmol/kg	IV	1.7	0.53	NA	NA
SEQ ID NO: 92	4 nmol/kg	IV	3.9	2.2	NA	NA
SEQ ID NO: 100	4 nmol/kg	IV	4.0	3.0	NA	NA
SEQ ID NO: 104	4 nmol/kg	IV	3.8	3.2	NA	NA
SEQ ID NO: 105	4 nmol/kg	IV	3.4	2.1	NA	NA
SEQ ID NO: 106	4 nmol/kg	IV	3.4	1.7	NA	NA
SEQ ID NO: 107	4 nmol/kg	IV	2.8	1.4	NA	NA

SEQ ID NO: 108	4 nmol/kg	IV	3.8	3.8	NA	NA
SEQ ID NO: 294	4 nmol/kg	IV	2.9	1.5	NA	NA
SEQ ID NO: 1	4 nmol/kg	SC	1.9	4.1	2.2	70
SEQ ID NO: 106	4 nmol/kg	SC	3.3	6.7	3.0	88
SEQ ID NO: 107	4 nmol/kg	SC	3.4	6.8	2.8	82
SEQ ID NO: 108	4 nmol/kg	SC	4.1	8.6	3.0	90±
SEQ ID NO: 294	4 nmol/kg	SC	2.8	6.2	3.0	67
Compuesto 13	5 nmol/kg	IV	26.3	33.1	NA	NA
Compuesto 12	5 nmol/kg	IV	42.1	54.8	NA	NA
Compuesto 14	5 nmol/kg	IV	2.9	2.1	NA	NA
Compuesto 10	4 nmol/kg	IV	37.0	45.7	NA	NA
Compuesto 02	4 nmol/kg	IV	73.8	106.2.	NA	NA
Compuesto 03	4 nmol/kg	IV	62.4	89.3	NA	NA
Compuesto 04	4 nmol/kg	IV	15.6	16.8	NA	NA
Compuesto 06	4 nmol/kg	IV	46.6	63.8	NA	NA
SEQ ID NO: 289	4 nmol/kg	IV	5.1	2.8	NA	NA
Compuesto 01	4 nmol/kg	IV	58	82	NA	NA

Compuesto 05	4 nmol/kg	IV	53	71	NA	NA
Compuesto 11	4 nmol/kg	IV	50	72	NA	NA
Compuesto 01	4 nmol/kg	SC	56	114	50	36
Compuesto 05	4 nmol/kg	SC	53	106	50	35
Compuesto 11	4 nmol/kg	SC	57	116	50	52
Compuesto 17	4 nmol/kg	SC	55.8	57.2	55.5	42.3
Compuesto 18	4 nmol/kg	SC	52.9	53.1	54.0	38.2
Compuesto 17	4 nmol/kg	IV	68.5	90.1	NA	NA
Compuesto 18	4 nmol/kg	IV	50.8	67.4	NA	NA

2) Incremento de la solubilidad

Otro de los aspectos en los cuales se observó un efecto sorprendente fue en el hecho de que la adición de prolongadores no afectó negativamente la mejorada solubilidad obtenida al unir a extensión aminoácido N-terminal al polipéptido MIC-1. Esto fue un resultado significativo en la medida que la baja solubilidad del polipéptido MIC-1 afecta negativamente las propiedades de formulación y su actividad terapéutica. Por lo tanto, el hecho de que el conjugado haya mantenido su solubilidad es un indicio serio de la actividad inventiva del mismo en la medida que los inventores lograron mantener la solubilidad del conjugado sin una alteración negativa de la misma.

3) Potencia y actividad de unión

Otra de los indicios de nivel inventivo es el hecho de que los conjugados mantuvieron una potencia un vitro similar a los polipéptidos MIC-1 lo cual es completamente sorprendente ya que el conocimiento general en al arte previo enseñaba que la adición de ácidos grasos a compuestos biológicos con el fin de incrementar su vida media resulta en una disminución de su potencia. Por lo tanto, el hecho de que la potencia se haya mantenido en el conjugado es un resultado completamente inesperado y un indicio del nivel inventivo de la invención. Esto lo puede corroborar su despacho en la **tabla 20** de la descripción en donde se puede observar que los compuestos con ácidos grasos presentaron una potencia in vitro similar a los polipéptidos MIC-1 sin ácidos grasos.

4) Reducción en ingesta de alimentos y peso corporal

Finalmente, en la tabla 21 de la descripción se puede observar que el porcentaje en la reducción de ingesta y peso corporal es mucho mayor si se compara con el polipéptido MIC-1 lo que demuestra la efectividad biológica de los compuestos reivindicados. Así mismo, los resultados de dicha tabla también demuestran que los prolongadores no tienen un efecto negativo en la eficacia en vivo de los compuestos MIC-1 lo que es un indicio del carácter inventivo de los compuestos desarrollados por la presente invención.

En consecuencia, considero que el compuesto reivindicado es inventivo debido a que el alcance ahora reivindicado tiene una elevada especificidad y, tal como se demostró previamente, los compuestos que caen dentro de dicho alcance presentan efectos técnicos completamente inesperados que deben reconocerse como un indicio del nivel inventivo de la invención. Vale la pena destacar nuevamente que la protección por patente abarca un concepto inventivo y no simplemente una descripción de los compuestos descritos en los ejemplos. Restringir una invención a los compuestos de los ejemplos es reducir el valor comercial de la invención y darle cabida o vía libre a futuros infractores que con pequeñas modificaciones logren afectar el valor técnico de la invención.

Ahora bien, en vista de la alta especificidad del alcance ahora reivindicado es claro que la presente invención no era obvia ni evidente en vista de los documentos D1 y D2. La obviedad de la presente invención solo es posible mediante un análisis en retrospectiva en donde, una vez conocida la solución propuesta por la presente invención, es decir, el alcance de la nueva reivindicación 1, se ubican todos los elementos esenciales de la invención de manera independiente en el arte previo y de esta forma concluir que la invención carece de novedad.

En vista de lo anterior, solicito la concesión de la patente.

Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Tasa modificación

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.
C.C. 80.410.337 de Usaquén
Calle 70 A No. 4 – 41