

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

REF: Expediente No. **NC2019/0006017** solicitud de patente de invención a favor de **NOVO NORDISK A/S** Título: **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN UN DERIVADO DE INSULINA, ZINC, FENOL, GLICEROL Y M-CRESOL**

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. 1695 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 10 de febrero del 2022.

Mediante el presente memorial me permito mostrar las modificaciones y argumentos en relación con las objeciones presentadas por el Señor Examinador, a través de los cuales se demuestra el inequívoco carácter de patentabilidad del objeto de la presente solicitud a la luz de la Decisión 486 del 2000.

1. Capítulo reivindicatorio

1.1. Modificaciones al capítulo reivindicatorio

Me permito indicar que, con el fin de superar las objeciones indicadas en el oficio N° 1696, es deseo del solicitante presentar una modificación al capítulo reivindicatorio, la cual consiste en eliminar los compuestos 2, 3 y 4 de la reivindicación 1. Adicionalmente se eliminaron las reivindicaciones 2 y 9 actualmente presentadas y se ajustó la numeración y dependencia de las demás reivindicaciones.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio queda conformado por 8 reivindicaciones, las cuales se refieren de manera clara y concisa a una composición que comprende un derivado de insulina, glicerol, fenol, m-cresol, zinc y cloruro de sodio.

Este capítulo reivindicatorio modificado está plenamente sustentado en la solicitud y como tal no representa de ninguna manera una ampliación de la materia originalmente presentada, en concordancia con el artículo 34 de la Decisión 486.

1.2. Objeciones de claridad

Posteriormente, el examinador señala que el actual capítulo reivindicatorio carece de claridad a la luz de lo siguiente:

- *“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.”*

A este respecto, me permito manifestar mi desacuerdo con dicho señalamiento. La presente solicitud está dirigida a una composición farmacéutica de un derivado de insulina de acción prolongada formulada para presentar múltiples ventajas:

- La combinación de excipientes permite reducir la formación de oligómeros en el sitio de la inyección, mostrando igualmente propiedades PK/PD adecuadas para una administración una vez a la semana.
- La composición presenta una disminución de la viscosidad tras la inyección, lo que conlleva a disminuir la tendencia de incomodidad tras la inyección.
- La composición presenta una estabilidad mejorada.

Esto se logra debido a que la composición comprende una combinación específica de bajos niveles de zinc, altos niveles de fenol y bajos niveles de m-cresol. En este sentido, la reivindicación 1 recita que comprende fenol en un rango de 45 mM a 75 mM, el cual es mayor que la concentración de m-cresol (0-19 mM), lo cual es concordante con la combinación específica mencionada anteriormente.

Por lo tanto, las características técnicas esenciales de la reivindicación principal sí describen la combinación de excipientes necesarios para lograr el objeto de la investigación y consecuentemente está adecuadamente sustentado en la descripción. Por ello, amablemente solicito retirar esta objeción.

Con base en lo anteriormente señalado, me permito declarar que es evidente que el capítulo reivindicatorio presentado junto a este memorial es claro, conciso y enteramente soportado en la descripción, cumpliendo a cabalidad con lo dispuesto en el artículo 30 de la Decisión 486.

2. Nivel inventivo

En este numeral, me permito exponer los siguientes argumentos que demuestran que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la invención contenida las reivindicaciones presentadas junto a este memorial, ya que estos no enseñan ni sugieren todas sus características técnicas esenciales ni las ventajas técnicas que estas causan.

Así, y en primer lugar, me permito indicar que el problema que esta solicitud busca resolver es la necesidad de formular composiciones de insulina que permitan que produzcan una glicemia casi normal y sostenida para poder complementar o sustituir la secreción de insulina endógena que se asemeje a la forma fisiológica.

Teniendo en cuenta esto, el solicitante propone como solución una composición farmacéutica con un derivado de insulina y una combinación única de excipientes que se escogieron con el fin de reducir la formación de oligómeros en el sitio de inyección, mostrando a la vez propiedades PK/PD adecuadas para administrar una vez por semana. Adicionalmente, dicha composición presente una viscosidad disminuida y una estabilidad mejorada. Por ello, la reivindicación 1 del memorial adjunto a este memorial recita lo siguiente:

“1. 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-aminoetoxy)-etoxy]acetilamino}etoxy)etoxy]acetil)), insulina humana desB30 (Compuesto 1);

de 1 a 2 % (peso/peso) de glicerol;

de 45 a 75 mM de fenol;

de 0 a 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.”

En este sentido, la solicitud ahora está dirigida a una composición del derivado de insulina denominado acá como Compuesto 1, que adicionalmente comprende una combinación específica de bajos niveles de zinc, altos niveles de fenol y bajos niveles de m-cresol. A este respecto, me permito resaltar que ninguno de los documentos D1 y D2 divulgan o enseñan de ninguna manera dicha composición específica.

Así, el documento D1 se refiere a composiciones de insulina del compuesto 1 y comprenden 4.2 mM del derivado de insulina, apróx. 1,6% de glicerol, alrededor de 25 mM de fenol y 25 mM de m-cresol, alrededor de 4,6 moles de Zn por cada 6 moles de derivado de insulina, apróx. 20 mM de cloruro de sodio, y presenta un pH en alrededor de 7,4. Dicha composición está diseñada para obtener una duración de acción prolongada y por ello requiere un alto contenido de Zn. Adicional a ello, dicha composición presenta los mismos niveles de fenol y de m-cresol, que se encuentran fuera de los rangos reclamados en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En este sentido, la composición del documento D1 se distingue del objeto de esta solicitud ya que presenta mayor cantidad de Zn y m-cresol y menor cantidad de fenol, donde el fenol y m-cresol están presentes en la misma cantidad.

Por su parte, el documento D2 se refieren a formulaciones de insulina que comprenden insulina aspartato e insulina detemir, con el fin proporcionar un tratamiento que combine insulina de acción rápida y acción prolongada. Por lo tanto, las enseñanzas de dicho documento están alejadas del objeto de la presente solicitud. Adicional a ello, me permito resaltar que las composiciones ejemplificadas en D2 presentan concentraciones de fenol y m-cresol iguales (16 mM en los ejemplos 1, 8 y 9 y 19 mM en los ejemplos 2, 3 y 4 a 7), lo cual es una diferencia adicional con la invención aquí reclamada.

Así, me permito afirmar que los documentos D1 y D2 no presentan las suficientes enseñanzas que motiven a una persona a formular una composición que presente bajos niveles de zinc, altos niveles de fenol y bajos niveles de m-cresol, que es lo que caracteriza la presente composición, por lo que es inventiva a la luz de dichos documentos.

Sumado a ello, me permito recalcar que los documentos citados por la examinadora no presentan ninguna enseñanza que sugiera que disminuir los niveles de zinc permitirían que la formulación presente propiedades mejoradas.

Así, me permito dirigir la atención del examinador los antecedentes mencionados en la descripción de la solicitud, en donde se ilustra que el arte previo indica que se requiere un alto contenido de zinc (mayor a 3,5 moles de Zinc por 6 moles de insulina) para proporcionar una acción controlada.

En contraste, el Ejemplo 1 de la presente solicitud muestra que disminuir el contenido de zinc lleva a una reducción en el tamaño del oligómero. Con el contenido de Zn disminuido, también se observó en esta solicitud que el tamaño del oligómero se reducía adicionalmente cuando las concentraciones de fenol/m-cresol pasaban de 25 mM/25mM a 60 mM/0 mM, es decir, pasaban de tener las mismas concentraciones (como en los documentos D1 y D2) a tener mayor concentración de fenol y menor concentración de m-cresol.

Esta formulación, además de reducir el tamaño del oligómero, también presentaba una menor viscosidad. Esto es altamente deseado ya que una alta viscosidad puede causar molestias al inyectar la formulación.

Cabe resaltar que la formulación con tamaño de oligómero y viscosidad alterada presenta un tmax más temprano en cerdos, lo cual significa que tiene un menor tiempo de residencia en el sub-cutis después de que se inyecta. Esto se puede interpretar como que dicha formulación retiene una acción prolongada que es adecuada para administrar una vez por semana.

Por lo tanto, la invención propuesta en esta solicitud sorpresivamente logra, a través de la combinación específica de excipientes, disminuir favorablemente la viscosidad y el tamaño del oligómero, manteniendo de igual manera la acción prolongada que permite que la composición sea adecuada para aplicarse una vez por semana.

Adicionalmente, esta solicitud compara la estabilidad química y física de compuestos 1 en la formulación divulgada en D1 y en las propuestas en esta solicitud. Allí se encontró que el compuesto 1 presenta una estabilidad física y química mejorada en formulaciones con bajos niveles de zinc, altos niveles de fenol y bajos niveles de m-cresol.

Estos resultados son sorpresivos y no están de ninguna manera sugeridos por las enseñanzas de los documentos D1 y D2. En este sentido, es evidente que los documentos citados por el examinador no sugieren que una formulación con bajos niveles de zinc y m-cresol y altos niveles de fenol, tal y como esta solicitud describe, presenten menor tamaño de oligómeros y viscosidad y estabilidad física y química mejorada mientras que siga siendo adecuado para su aplicación de una vez por semana. Por lo tanto, la invención aquí reclamada presente un claro nivel inventivo frente a dichos documentos.

Así, con base a los argumentos presentados en respuesta al oficio N° 1695 me permito afirmar que el objeto de la presente solicitud es novedoso, inventivo y presenta aplicabilidad industrial. En este sentido, cumple a cabalidad con los requerimientos de patentabilidad dispuestos en la Decisión 486 del 200. Por ello, ruego al Señor Superintendente proceder a conceder esta solicitud.

– **Anexos**

- Nuevo pliego reivindicatorio
- Tasa de 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