

CASTELLANOS & Co. LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-001866- -00010-0000

Fecha: 2014-10-17 14:54:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 4

Señor

Director de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **12 001866**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

“PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA”

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **6907** notificado el 17 de junio de 2014 y para el cual solicité oportunamente prórroga el día 10 de septiembre de 2014, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Análisis de patentabilidad

1.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento, el examinador ha citado los siguientes documentos:

- D3: US 2009082255
- D4: WO 2008133908

Según los argumentos expuestos por el examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la metionina enseñada en el documento D4, dentro de las composiciones de derivados de insulina reveladas en D3, llegando así de manera obvia al objeto de las reivindicación 1 de la presente solicitud.

En este sentido, respetuosamente nos apartamos de la opinión del examinador por cuanto la formulación acuosa reivindicada en la presente solicitud sí tiene nivel inventivo, ya que no podía ser derivada de manera obvia a partir de D3 y D4.

2

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Tal como se indicó en respuesta al oficio No. 1421, los inventores de la presente solicitud encontraron de forma sorprendente que al adicionar metionina a formulaciones que comprenden el análogo de insulina reivindicado se obtiene una estabilidad mejorada. El ejemplo 2 de la presente solicitud describe un estudio relacionado con la estabilidad, con base en tres antioxidantes diferentes. En dicho estudio se emplea el análogo de insulina SAR161271 (Insulina humana Arg(A0), His (A8), Glu (A15), Asp (A18), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32)-NH₂). Así, las formulaciones que comprenden glutatión o ácido ascórbico, muestran un cambio en el color luego de un almacenamiento de 3 meses. Por el contrario, la que comprende metionina no mostró cambios en el color y permaneció estable luego de un periodo de almacenamiento de 1 mes a 5°C.

Asimismo, a dicha respuesta se anexó los datos experimentales que demuestran la estabilización de insulina glargina (HOE901, Lantus, Gly(A21), Arg(B31), Arg (B32)-insulina humana) por metionina.

Finalmente, se adjuntó un nuevo ensayo experimental en donde se describe y demuestra el efecto de estabilidad otorgado por la metionina a una composición que incluye insulina glargina y lixisenatida (desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂). En este ensayo se prueban diferentes formulaciones que comprenden insulina glargina (Lantus) y lixisenatida (AVE0010) a un pH de 4 o 4,5 incluyendo diferentes excipientes. La estabilidad se determinó directamente después de la producción (T0) y después de un mes de almacenamiento a 25°C o 40°C (ver resultados y figuras 1 a 3).

Aún a T0, la metionina provee un efecto benéfico. Las formulaciones que comprenden metionina tuvieron las menores cantidades de impurezas (alrededor de 1,2% a 1,5%). Por el contrario, las formulaciones que no comprenden metionina exhibieron una gran proporción de impurezas. Después de un mes de almacenamiento a 40°C, se midió la cantidad de impurezas de lixisenatida y se estableció que las formulaciones que comprenden metionina tuvieron la menor cantidad de metionina oxidada (met(ox)) y las menores cantidades de otras impurezas (ver formulaciones 25, 26, 28 y 30, figuras 1 y 2). Estas formulaciones también mostraron menores cantidades de impurezas que las formulaciones de control.

Tal como indican las conclusiones del estudio, la presencia de metionina resulta en una estabilidad química mejorada y no tiene un impacto negativo sobre la estabilidad física de formulaciones en donde se combina lixisenatida e insulina glargina. Así, la presencia de metionina es ventajosa para dichas formulaciones.

Ahora bien, el examinador no ha dado respuesta a los resultados experimentales mencionados, solamente se hace referencia a los documentos D3 y D4. Sin embargo, en adición a los

CASTELLANOS & Co. LTDA

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A - 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

argumentos y resultados ya presentados, los cuales demuestran el nivel inventivo de la presente solicitud, es relevante poner de presente que para evaluar las referencias citadas de dichos documentos se requiere información adicional.

Específicamente, respecto al documento D3, la persona del oficio normalmente versada en la materia puede notar que es esencial que la estabilización de la insulina glargina se lleve a cabo con la adición de un surfactante tal como un éster o éter de un alcohol polihídrico (ver párrafos 17 a 20 y reivindicación 1). De otro lado, tal como indica el examinador, este documento no revela la metionina. El efecto estabilizante proporcionado por la metionina no puede ser derivado **a partir del efecto estabilizante de un surfactante** –esto puede ser establecido por una persona del oficio normalmente versada en la materia-.

Por su parte, el documento D4 revela formulaciones en suspensión de péptidos insulíntricos tales como, GLP-1 o exendina-4. Las formulaciones en suspensión comprenden una formulación de partículas que con un péptido insulíntrico, un disacárido, metionina, un buffer y un portador no acuoso de suspensión que comprende uno o más polímeros de pirrolidona, así como uno o más solventes (ver reivindicación 1). Sin embargo, para esta invención, es esencial que la metionina para estabilización de péptidos insulíntricos tales como GLP-1 o exendina-4 sea empleada en una formulación de partículas, por lo que no se aplica a una formulación acuosa. De otro lado, los ejemplos incluidos en el documento D4 se relacionan con formulaciones de partículas de GLP-1 o exendina-4 (ver ejemplos 1 y 2) que comprenden metionina. En los ejemplos 3 y 4 se describe como una suspensión se produce a partir de formulaciones de partículas de conformidad con los ejemplos 1 y 2. El polímero de polivinilpirrolidona se disuelve en el solvente benzoato de bencilo como un vehículo de suspensión, siendo el benzoato de bencilo un solvente no acuoso.

En consecuencia, los ejemplos 3 y 4 no se relacionan con una formulación acuosa, tal como recita la reivindicación 1 de la presente solicitud. Adicionalmente, el ejemplo 5 describe la administración de una formulación en suspensión de exendina de conformidad con el ejemplo 3 (ver párrafo 155). Así, el documento D4 no revela la estabilización de una solicitud acuosa que comprende una proteína con metionina.

El examinador también se refiere al párrafo 14 de D4 en donde se señala la metionina como un agente estabilizante que es un antioxidante. El efecto antioxidante de la metionina está basado en la prevención de la oxidación de los residuos de metionina en la proteína. En este sentido, es relevante indicar que los análogos de insulina incluidos en la reivindicación 1 de la presente solicitud no comprenden un residuo de metionina. Esto puede ser derivado directamente a partir de las secuencias. La persona del oficio normalmente versada en la materia, no podría entonces

CASTELLANOS & Co. LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

4

derivar de manera obvia el efecto de la metionina cuando es adicionada a formulaciones de análogos y derivados de insulina, por lo que el efecto técnico proporcionado por la formulación reivindicada es sorpresivo e inesperado.

En vista del contenido del documento D3, éste podría ser considerado como el estado de la técnica más cercano a la presente invención. La diferencia existente sería la presencia de metionina. Tal como indica el examinador, el efecto técnico asociado a dicha diferencia es la obtención de una formulación estable de insulina glargina o SAR 161271.

Por lo tanto, el problema técnico a ser resuelto por la presente invención se puede definir así: *cómo obtener una formulación farmacéutica acuosa estable de insulina glargina o SAR 161271.*

La solución de la presente invención, es decir, una formulación acuosa de análogos de insulina específicos que comprende metionina, no puede ser obtenida por una persona del oficio normalmente versada a partir de las enseñanzas de D3 y D4, dado que D4 revela la metionina sólo en una formulación de partículas, en donde dicha metionina está suspendida en un medio no acuoso. D4 no revela una formulación acuosa de insulina o un análogo de la misma.

En conclusión, la presente invención cumple con el requerimiento de nivel inventivo, por cuanto no puede ser derivada de manera obvia, por una persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de D3 y D4. Por lo tanto, se solicita atentamente otorgar el privilegio de patente solicitado.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. 39.779.654 de Bogotá
T.P.A. No. 70.819 del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.

MCA/jm
P2389

17 OCT. 2014
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO