

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. 12-077069- -00007-0000

Fecha: 2014-08-20 15:25:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

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 077069**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1,
UNA INSULINA Y 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. **5997** notificado el **27 de mayo de 2014**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación a las reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones, en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se ha modificado la reivindicación 1 para presentar la composición de la invención con mayor claridad, incluyendo los componentes específicos.
- Se ha incluido una nueva reivindicación 2 dependiente, con el ánimo de eliminar la expresión “opcionalmente” de la reivindicación 1.
- Se ha modificado la nueva reivindicación 3 para indicar el conservante y el agente de isotonicidad.
- Se ha modificado la reivindicación de combinación para que haga referencia a un kit de partes, de conformidad con la definición aplicable.
- No se incluyen características consideradas como resultados a alcanzar.
- No se han incluido reivindicaciones con materia considerada como no patentable.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implica una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permite superar las objeciones comunicadas por el examinador.

2. Claridad de las reivindicaciones

El Examinador ha objetado el uso del pH como una característica técnica, considerándolo un resultado a alcanzar.

En este sentido, respetuosamente disintimos de la opinión del examinador por cuanto la composición de la presente invención debe considerarse en su totalidad y no únicamente por su definición de valores de pH. Si bien los valores de pH se consiguen empleando determinadas cantidades de ácido o base, es una característica técnica bien definida y lo más importante, mensurable. De esta manera, es posible diferenciar a una sustancia de otra a partir de su pH, lo que además le otorgará otras características funcionales, dependiendo de sus componentes.

Para el presente caso, la composición reivindicada, con sus componentes específicos y el rango determinado de pH, es decir, considerada en su totalidad no contempla todas las soluciones que lleguen a un resultado, como indica el examinador al afirmar: *"no solamente contempla las soluciones propuestas en esta solicitud, sino que también incluye las alternativas presentes y futuras que conducen a obtener este resultado"*. La persona del oficio normalmente versada en la materia puede establecer claramente el alcance de la nueva reivindicación 1, el cual no se extiende a soluciones presentes o futuras que lleguen a un mismo resultado.

En consecuencia, se considera que el rango de pH definido dentro de la reivindicación 1 es claramente una característica técnica (mensurable) y aceptable, de conformidad con la práctica actual.

3. Análisis de patentabilidad

3.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento, el examinador ha citado cuatro documentos, a saber:

- D1: WO 2003/066084
- D2: WO 2008/133908
- D3: WO 2008/016729

- D4: "Enhanced Protection against Cytokine- and Fatty Acid-induced Apoptosis in Pancreatic Beta Cells by Combined Treatment with Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Insulin Analogues"

Según afirma el examinador, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo modificaría las composiciones mencionadas en el documento D1, incluyendo dentro de estas composiciones la metionina como agente antioxidante y otros excipientes sugeridos en el documento D2, para obtener de esta forma las composiciones propuestas en la presente solicitud, de manera obvia o evidente. En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Por otra parte, se afirma que una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D3 y D4, sin ningún esfuerzo modificaría las combinaciones mencionadas en el documento D4, de tal manera que se puedan configurar en los kits multicontenedores donde las composiciones contienen metionina de acuerdo a lo sugerido en el documento D3, para obtener de esta forma las combinaciones propuestas en la presente solicitud, de manera obvia o evidente. En consecuencia, la reivindicación 13 de acuerdo a lo divulgado en D3 y D4, carece de Nivel Inventivo.

A este respecto, se solicita atentamente tener en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio presentado, en el cual se define la composición y el kit de la presente invención de manera más clara.

Por lo anterior, es posible establecer que la presente invención cumple con el requerimiento de nivel inventivo, ya que no podía haber sido derivada de manera obvia por una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Específicamente, a partir de los documentos citados por el examinador, se establece que el documento D1 describe el uso de compuestos GLP-1. En dicho documento, sólo en la página 21, línea 30 a la página 22, línea 9, hay un indicio de que el compuesto descrito se puede combinar con un regulador de glucosa en la sangre, tal como la insulina. Sin embargo, dicho aparte no debe entenderse como la revelación de una combinación de un agonista de GLP-1 con una insulina en una composición líquida. La administración del segundo regulador de glucosa en la sangre puede realizarse de manera independientemente respecto a la administración del compuesto de GLP-1, en forma de un medicamento separado, que se administra preferiblemente por vía oral (página 22, líneas 4-6).

CASTELLANOS & Co. LTDA

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

4

En vista de lo anterior, no existen enseñanzas o sugerencias ni en la descripción ni en los ejemplos de D1, dirigidas a una composición líquida que contiene ambos agentes activos. De hecho, en D1 ni siquiera se ha descrito una composición líquida para el compuesto GLP-1 NN2211 y mucho menos el valor de pH asociado.

Por su parte, el documento D2 sugiere la metionina como un agente estabilizante para una formulación de partículas (párrafo [0014]). En consecuencia, D2 no enseña si la metionina tiene un efecto estabilizador sobre las composiciones líquidas. Una persona del oficio normalmente versada en la materia no habría consultado D2 en absoluto, al buscar posibilidades para estabilizar composiciones líquidas que contienen un agonista GLP-1 y una insulina.

De conformidad con el estado de la técnica, la acción estabilizante de la metionina deriva del hecho de que los polipéptidos que contienen metionina impiden la oxidación de sulfóxido de metionina, dado que la metionina añadida está más oxidada (ver WO 2005/028516).

Sin embargo, la composición líquida de la presente invención comprende el agonista de GLP-1 desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y la insulina humana Gly(A21)Arg(B31)Arg(B32), en donde dicha insulina no contiene residuo alguno de metionina en la cadena del polipéptido. Por lo tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia no habría esperado un efecto estabilizador mediante la adición de metionina para dicha composición, debido a la falta de metionina en la insulina.

En contraste, los inventores de la presente solicitud determinaron de manera sorprendente que en el intervalo de pH de 3,5 a 4,5 la estabilidad física y química de la composición de la invención se incrementa por la adición de metionina.

Las figuras 1 a 3 de la presente invención muestran que las formulaciones que contienen metionina tienen la menor cantidad de impurezas después de un mes de almacenamiento. Especialmente, la figura 3 muestra las impurezas de insulina. Tal como se indicó arriba, la insulina contenida en las composiciones de la invención no incluye residuo alguno de metionina en la cadena de polipéptido. Sin embargo, se puede observar que para dicha insulina específica se producen menos impurezas después del almacenamiento, en composiciones que contienen metionina respecto a las composiciones sin metionina. Por ejemplo, la Formulación No. 9 que contiene metionina, resulta ser más estable que la Formulación No. 6 que no contiene metionina, teniendo ambas formulaciones la misma composición. Esto también se aplica para la Formulación No. 8 (con metionina) en comparación con la Formulación No. 5 (sin metionina) o la Formulación No. 13 (con metionina) en comparación con la Formulación No. 12 (sin metionina).

CASTELLANOS & Co. LTDA

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

Los datos comparativos también demuestran que la adición de metionina causa una integridad química mejorada de la composición sin tener efectos negativos sobre la estabilidad física. En la prueba de THT (párrafos 3.1.1 y 5 de la descripción) se puede observar que la metionina no tiene influencia sobre la tendencia a formar fibrillas en contraste con otros agentes estabilizantes tales como buffer de acetato o polisorbato 20. La adición de metionina, por lo tanto no conduce a una inestabilidad física como es el caso con otros agentes estabilizantes.

Por lo tanto, la presente invención proporciona por primera vez, una composición líquida que contiene el agonista de GLP-1 AVE0010 e la insulina glargina, con una alta estabilidad física y química. El aumento de la estabilidad se logró a un pH en el intervalo de 3,5 a 4,5 mediante la adición de metionina. Esto no podría haberse esperado a partir de la técnica anterior. La única composición que contiene metionina en los ejemplos en D2 tiene un pH de 6,04 (ver D2, Ejemplo 1). Los ejemplos específicos para una composición líquida con metionina no se encuentran en dicho documento.

Finalmente, dado que el kit de partes de la presente invención está compuesto por composiciones de la presente invención, las cuales, como se ha demostrado, son inventivas, también el kit de partes que las contiene resulta inventivo.

3.2 Intención de Otorgamiento en Europa

Respecto a la presente solicitud, se considera relevante poner de presente que la nueva reivindicación 1 ha sido considerada patentable por la Oficina Europea de Patentes, lo cual es un indicio adicional de su nivel inventivo.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por seis (6) reivindicaciones.

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
P2486
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida que comprende un agonista GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo, una insulina y/o una sal farmacológicamente tolerable de la misma, caracterizada porque la composición líquida comprende L-metionina y tiene un valor de pH de 3,5 a 4,5, en donde el agonista GLP-1 es desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y la insulina es insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32).
2. La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición comprende un conservante farmacéuticamente aceptable y/o un agente de isotonicidad farmacéuticamente aceptable, en donde el conservante farmacéuticamente aceptable es m-cresol y el agente de isotonicidad farmacéuticamente aceptable es glicerol.
4. La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición comprende metionina en una cantidad que varía de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, más particularmente en una cantidad que varía de 1 mg/ml a 5 mg/ml.
5. La composición líquida como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la composición tiene los siguientes constituyentes:
 - (a) desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
 - (b) insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)
 - (c) cloruro de cinc
 - (d) m-cresol (opcional)
 - (e) L-metionina
 - (f) Glicerol

7

- (g) Ácido clorhídrico, si se requiere un ajuste de pH de aproximadamente 4,5
- (h) Solución de NaOH, si se requiere un ajuste de pH de aproximadamente 4,5, y
- (i) Agua.

6. Un kit de partes que comprende una primera composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1 y una segunda composición farmacéutica como se reivindica en la reivindicación 1, en envases divididos, comprendiendo cada una al menos una insulina y al menos un agonista de GLP-1 y conteniendo la al menos una insulina y/o el al menos un agonista de GLP-1 en diferentes fracciones de peso con respecto al peso total de la composición.