

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente **No. 12 077071**
Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional para:
“COMPOSICION FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE DESPRO³⁶EXENDIN-4-(1-39)LIS₆-NH₂ Y METIONINA”.
Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

RESPUESTA AL TERCER 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.**5895** notificado el **24 de mayo de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Nivel inventivo

El examinador objetó la falta de actividad inventiva del pliego de reivindicaciones de la presente invención con base en el documento WO2004035623 (D1) y el documento WO9856418 (D5).

D1 es citado como arte previo más cercano por referirse a una formulación que contiene metionina lixisenatida en una concentración de 20 mM y, además, histidina. En contraste con esto, la formulación de acuerdo con la invención está libre de histidina.

Se nota que el documento D1 da a conocer en la página 20, párrafo primero, una formulación particular que contiene compuestos de exendina-4 (que es diferente de lixisenatida), histidina 50 mM y de metionina 20 mM. No se dan a conocer desventajas respecto a la histidina. La lixisenatida (desPro³⁶Exendin-4 (1-39) –K₆) se da a conocer en el ejemplo 2. La estructura se presenta en la Figura 9 (Compuesto 1).

Figure 9

Compound 1

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH₂

Figura 9, compuesto 1 de D1

A modo de referencia secundaria, el documento D5 citado por el examinador, divulga una formulación de un polipéptido y un anticuerpo que contiene metionina (como antioxidante) y no contiene histidina. Como el examinador lo podrá notar, D1 divulga que *"las formulaciones de histidina, después de acelerar la temperatura de almacenamiento, se tornaron opalescentes y de color amarillo"* y, por tanto, eran menos estables.

La base en que se enfoca el examinador para plantear el problema-solución es el documento D1, definiendo el problema así: *"cómo modificar la composición conocida de D1 con el fin de proporcionar una composición alternativa para tratar la diabetes"*. Finalmente concluye que una persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la histidina que se menciona en el documento D5, en la composición conocida en D1.

En este sentido se observa que el documento D5 da a conocer anticuerpos. Los anticuerpos no tienen relación alguna con los agonistas GLP-1, como por ejemplo la lixisenatida. Un posible efecto de estabilización (o posible falta de la misma) se da a conocer en D5, pero esta información no se puede aplicar a la formulación que contiene lixisenatida, como la divulgada en D1.

De otra parte, se encontró a través de pruebas experimentales de la presente solicitud, que el uso de histidina en la formulación de lixisenatida es desventajoso cuando se administra por inyección subcutánea o intramuscular.

En particular, el efecto desventajoso se puede ver en el ejemplo 2, en donde se demostró que la administración de la composición C (con histidina) provoca una reacción inflamatoria. En contraste con lo anteriormente mencionado, la composición B (sin histidina) es bien tolerada. Por consiguiente, la presente solicitud describe por primera vez que la histidina tiene efectos negativos en los pacientes cuando se administra parenteralmente y que estos efectos no deseados se pueden evitar mediante el uso de la metionina como el único estabilizador. Esto no es evidente cuando se parte de la técnica citada por el examinador.

En vista de lo anterior, el problema técnico de la presente solicitud se puede plantear de la siguiente manera: *"cómo modificar la composición conocida de D1 a fin de proporcionar una composición mejorada para el tratamiento de la diabetes, evitando la inflamación cuando se administra vía parenteral"*. El documento D1 da a conocer una formulación de exendina-4 que contiene histidina. D1 no describe ni divulga ningún resultado que abstenga a una persona del oficio normalmente versada en la materia a inyectar una formulación que contenga histidina. Sobre la base de D1, el experto no podría buscar una formulación libre de histidina.

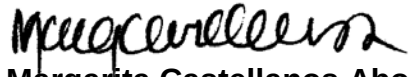
Por su parte, el documento D5 considera la histidina como un componente resultante de una formulación del anticuerpo a ser muy opalescente y de color amarillo. Sin embargo, D5 no da a conocer ningún resultado que indique una reacción adversa que ocurre cuando una formulación que contiene histidina se administra por vía parenteral. El problema de proporcionar un tratamiento de la diabetes que evita la inflamación en el sitio de inyección no se resuelve por medio D5.

Por lo tanto, las reivindicaciones de la presente solicitud, cumple con el requisito de nivel inventivo, establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

2. Conclusión

Teniendo en cuenta los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

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/It
P2487
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO