

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 001866**
Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para: **“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ACUOSAS DE INSULINA QUE COMPRENDEN METIONINA”** (nuevo título)
Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

RESPUESTA A SEGUNDO 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. **8916** notificado el **1 de septiembre de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al título y 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 título y un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 17 reivindicaciones, los cuales han sido modificados de la siguiente manera:

- El examinador objeta que el título de la solicitud es ambiguo porque se refiere de manera general a preparaciones insulínicas que comprenden metionina. En atención a la sugerencia del examinador, se presenta a continuación un nuevo título para la solicitud:

“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ACUOSAS DE INSULINA QUE COMPRENDEN METIONINA”

- El examinador objeta que en la reivindicación 1 no se establecen las concentraciones o proporciones de los componentes de las composiciones reclamadas. En atención a la sugerencia del examinador, la reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio incorpora las características de la reivindicación 5 para de esta forma especificar que el análogo de insulina de la formulación reclamada se encuentra en una concentración de 240 a 3000 nmol/ml. Así mismo, se incorporan las características de la reivindicación 15 para de esta forma especificar que la metionina se encuentra en un rango de concentración de hasta 10 mg/ml.
- El examinador objeta que en las reivindicaciones 1 y 14 el término *“sal farmacológicamente tolerable del mismo”* hace referencia a un resultado a alcanzar, el cual no se considera una característica técnica. En atención a la sugerencia del examinador, el término ha sido sustituido por el término *“sal farmacológicamente aceptable del mismo”*, el cual hace referencia a las sales

que una persona del oficio normalmente versada en la materia está en capacidad de preparar con base en sus conocimientos en la técnica y la información divulgada en la solicitud.

- El examinador objeta que en las reivindicaciones 11 a 14 la nomenclatura de los péptidos GLP y de los análogos de exendina-4 es arbitraria. Al respecto, se hace notar que los términos GLP1, exendina-3 y exendina-4 son ampliamente utilizados en la técnica y son bien reconocidos por la persona del oficio normalmente versada en la materia. Sin embargo, para darle claridad al pliego reivindicatorio, el término “*sus análogos o derivados*” ha sido removido del nuevo pliego reivindicatorio. Dichos análogos o derivados se especifican en las reivindicaciones 13 y 14 del nuevo pliego reivindicatorio.
- El examinador objeta que en la reivindicación 11 la expresión “(...) *exendina-3 y/o -4 o uno de sus análogos derivados*” no es clara porque no permite comprender si la formulación comprende uno o dos péptidos. En atención a la sugerencia del examinador, el nuevo pliego reivindicatorio presenta dos reivindicaciones adicionales relativas al objeto de la antigua reivindicación 11, las cuales corresponden a las reivindicaciones 11 y 12 en el nuevo pliego reivindicatorio.
- El examinador objeta que la reivindicación 12 no es clara porque se refiere a la inclusión de un péptido de exendina-4 dentro de la composición reclamada en la reivindicación 11, sin embargo dicho péptido ya había sido mencionado en la reivindicación 11. Al respecto, se hace notar que las modificaciones realizadas a las reivindicaciones 11 a 14 arriba descritas permiten dar claridad a este aspecto de la invención.
- El examinador objeta que el capítulo reivindicatorio no es conciso porque presenta más de una reivindicación independiente de la misma categoría. En atención a la sugerencia del examinador, las reivindicaciones 17 y 18 han sido modificadas con el propósito de dar claridad en que dichas reivindicaciones se refieren a formas de realización específicas de la materia inventiva de la reivindicación 1.

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

2. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

Tal como se indica arriba, el pliego reivindicatorio ha sido modificado para que resulte más claro y conciso. No obstante, se solicita atentamente tener en cuenta lo siguiente:

- El examinador objeta que las reivindicaciones 1, 17 y 18 no son claras porque no establecen las características técnicas de los análogos de insulina comprendidos, teniendo en cuenta que dichos análogos se enuncian empleando nomenclatura arbitraria.

Al respecto, respetuosamente disintimos de la opinión del examinador. El objeto de la presente solicitud consiste en proporcionar formulaciones farmacéuticas acuosas que comprenden análogos de insulina y metionina, en donde el análogo de insulina se selecciona del grupo que consiste de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂. La persona del oficio normalmente versada en la materia conoce que la insulina humana consta de una cadena A y una cadena de B, cuyas secuencias son ampliamente

conocidas en la técnica y se encuentran ampliamente divulgadas en el estado del arte. La persona del oficio normalmente versada en la materia reconoce que el término "Gly(A21), Arg(B31), Arg (B32)" define la presencia de un residuo de glicina en la posición 21 de la cadena A y la presencia de residuos de arginina en las posiciones 31 y 32 de la cadena B. Lo mismo aplica para el compuesto SAR161271, en el cual Arg(A0) representa la presencia de un residuo de arginina adicional unido al N-terminal de la cadena A.

Teniendo en cuenta lo anterior, es posible determinar que el pliego reivindicatorio es claro y conciso, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

3. Claridad y concisión de la descripción

El examinador objeta que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla, toda vez que no se proporciona información acerca del desarrollo de composiciones acuosas que comprendan los análogos de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) (Glargina).

Al respecto, es importante resaltar que la insulina Glargina y SAR161271 son similares en su estructura. SAR161271 puede considerarse un derivado de la insulina Glargina que difiere de esta en los residuos de aminoácidos A0, A8 y A15, mientras que la cadena B de ambas insulinas es idéntica. Esto significa que los datos experimentales para la estabilidad de una composición acuosa que comprende SAR161271 también indican que una composición que comprende insulina Glargina puede ser estabilizada por la metionina.

Los datos con respecto a la estabilidad de composiciones acuosas que comprenden SAR161271 y metionina pueden encontrarse en el ejemplo 2 de la presente solicitud, mientras que los datos suplementarios presentados el 22 de enero de 2013 bajo el número de radicado No. 12-001866-0005 muestran datos experimentales sobre la estabilidad de composiciones acuosas que comprenden insulina Glargina y metionina.

4. Unidad de invención

El examinador objeta que la solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención ya que el concepto común inventivo, composiciones acuosas que comprenden un análogo de insulina seleccionado de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂ y metionina, no cumple con el requisito de nivel inventivo a la luz de los documentos **D5** y **D6**.

Al respecto, consideramos importante señalar en primer lugar que, de acuerdo con la distinción de los dos grupos inventivos presentada por el examinador, las reivindicaciones 15 y 16 deben pertenecer al primer grupo ya que estas reivindicaciones se refieren a las concentraciones específicas de metionina.

Con respecto a la objeción en cuanto a la falta de unidad de invención, se hace notar que, tal como lo señala el examinador, la solicitud comparte un único concepto común inventivo que consiste en la inclusión de metionina para estabilizar la formulación farmacéutica acuosa reclamada. Sin embargo, contrario a lo afirmado por el examinador, este concepto común inventivo sí cumple con el requisito de nivel inventivo, como se explica a continuación en el numeral 5 del presente memorial.

Dado que los argumentos a continuación presentados demuestran que la formulación reclamada en la reivindicación independiente 1 no es obvia a la luz del arte previo y

que por lo tanto cumple con el requerimiento de nivel inventivo, también son inventivas las formulaciones reclamadas en reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, la solicitud cumple con el requerimiento de unidad de invención según el Artículo 25 de la Decisión 486.

5. Examen de patentabilidad

Para la evaluación de este requerimiento el examinador citó los siguientes documentos de arte previo **D5**: US 7476652 y **D6**: US 5358708.

5.1 Nivel inventivo

El examinador objeta que de acuerdo con lo enseñado en el documento **D6**, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría metionina para mejorar la estabilidad de las composiciones acuosas divulgadas en el documento **D5**, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual el examinador considera que la solicitud es obvia a la luz de los documentos **D5** y **D6**.

Al respecto se desean resaltar los siguientes aspectos:

El documento **D5** se refiere a una formulación farmacéutica que comprende insulina glargina, una o más entidades químicas seleccionadas de entre polisorbato 20 y polisorbato 80; uno o más conservantes; y agua; en donde la formulación farmacéutica tiene un pH en el rango ácido de 1 a 6,8 (reivindicación 1). Sin embargo, el documento **D5** no contiene enseñanza alguna acerca de formulaciones que comprendan metionina como estabilizador.

El documento **D6** se refiere a una formulación que comprende un componente de proteína seleccionada del grupo que consiste de un factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y una interleuquina; el método comprende la adición de una cantidad estabilizante de metionina, histidina o mezclas de los mismos a la formulación (reivindicación 1). Sin embargo, el documento **D6** no hace referencia alguna a la insulina o a los análogos de la insulina.

Es importante resaltar que los documentos del arte previo explican el efecto estabilizador de la metionina como resultado de un **efecto antioxidante** sobre los residuos de metionina que conforman la cadena proteica (véase, por ejemplo, el párrafo 14 del documento **D4**: WO2008/133908). En contraste, en la presente invención se encontró que sorprendentemente la adición del amino ácido metionina a las formulaciones de análogos de insulina y derivados insulínicos con un pH de entre 3,5 a 4 (ver ejemplos) resulta en una estabilidad mejorada de estas proteínas (página 5, líneas 7 a 9 de la descripción), es decir, que la metionina tienen un **efecto estabilizador** sobre las formulaciones de análogos de insulina y derivados insulínicos. Al respecto, el ejemplo 2 de la presente solicitud describe un estudio de estabilidad de formulaciones de insulina y derivados de insulina que comprenden tres antioxidantes diferentes. Las pruebas descritas en dicho estudio fueron realizadas sobre el análogo de insulina SAR161271 (insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂), el cual corresponde al tercer compuesto de la reivindicación 4 del pliego reivindicatorio presentado con la solicitud inicial. Los resultados de dicho estudio mostraron que las formulaciones que contenían glutatión o ácido ascórbico presentaban un notorio cambio de coloración tras permanecer almacenadas por tres meses. En contraste, la formulación que contenía metionina no mostró ningún cambio de coloración y se mantuvo estable luego de permanecer almacenada por un mes a 5 °C. Estos resultados evidencian que en comparación con otros antioxidantes, la metionina es ventajosa para la estabilizar análogos de insulina y derivados de insulina.

Como se señala en el punto 3 del presente memorial, SAR161271 se encuentra relacionada estructuralmente con la insulina glargina (HOE901, Lantus, insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)) y difiere de esta en las cuatro posiciones de aminoácidos A0, A8, A15 y A18. Dada la relación estructural entre ambas proteínas, el efecto estabilizador de la metionina en SAR161271 indica un efecto estabilizador sobre la insulina glargina. Dicho efecto estabilizador de la metionina sobre la insulina glargina se evidencia también en los datos experimentales complementarios presentados el 22 de enero de 2013 bajo el radicado No. 12-001866-0005. En dicho estudio, se compara una formulación que comprende insulina glargina, cloruro de zinc, m-cresol, glicerol y agua con tres formulaciones que contienen diferentes cantidades de metionina (Lotes 934, 395 y 936). Los datos del estudio demuestran una clara reducción en la presencia de impurezas a 25 °C, 30 °C o 37 °C en las formulaciones, incluso a la más baja concentración de metionina (0.75 mg/ml), la cual se hace más notoria cuando se agregan 3.0 mg/ml de metionina.

En este punto, vale la pena hacer referencia a la solicitud WO 2011/058083, la cual tiene una prioridad posterior (13 de noviembre de 2009) a la de la presente solicitud (6 de julio de 2009). El ejemplo 1 de dicha solicitud demuestra el efecto de estabilidad otorgado por la metionina a una composición que incluye insulina glargina y lixisenatida (desPro³⁶-exendin-4-Lys₆-NH₂). En dicho ensayo se prueban diferentes formulaciones que comprenden insulina glargina (Lantus) y lixisenatida (AVE0010) a un pH de 4 o 4,5 y que incluyen diferentes excipientes. La estabilidad se determinó inmediatamente después de la producción de la formulación (T₀) y luego de un mes de almacenamiento a 25 °C o 40 °C (ver resultados y figuras 1 a 3). Los resultados mostraron que incluso a T₀, la metionina provee un efecto benéfico ya que las formulaciones que contenían metionina tenían las menores cantidades de impurezas (alrededor de 1,2% a 1,5%). Por el contrario, las formulaciones que no contenían metionina exhibieron una gran cantidad de impurezas. Luego de un mes de almacenamiento a 40 °C se determinó la cantidad de impurezas de lixisenatida y se estableció que las formulaciones que contenían metionina tenían la menor cantidad de metionina oxidada (met(ox)) y tenían 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 de insulina glargina que las formulaciones de control. Tal como lo 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 las formulaciones en donde se combina lixisenatida e insulina glargina. Así, la presencia de metionina es ventajosa para dichas formulaciones.

Es importante destacar que la secuencia de aminoácidos de la insulina glargina y la de SAR161271 no contiene residuos de metionina. Por lo tanto, a la luz del arte previo una persona del oficio normalmente versada en la materia no consideraría que la metionina es un agente adecuado para la estabilización de la insulina glargina y SAR161271 puesto que los conocimientos del arte previo explican el efecto estabilizador de la metionina como resultado de un efecto antioxidante sobre los residuos de metionina que conforman la cadena proteica. En otras palabras, dado que la insulina glargina y SAR161271 no contienen residuos de metionina en sus secuencias de amino ácidos, no es posible explicar el efecto estabilizador de la metionina con base en los efectos de estabilización oxidativa conocidos en el arte previo para la metionina. **Por lo tanto el efecto estabilizador identificado en la presente invención es inventivo a la luz de los documentos D5 y D6, y solo sería obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia haciendo un análisis retrospectivo de los resultados divulgados en la presente solicitud en donde sorprendentemente se demuestra la estabilización mejorada de formulaciones de insulina glargina y SAR161271 por medio con base la metionina, a pesar de que dichas insulinas carecen de residuos de metionina en sus secuencias de amino ácidos.**

En vista de lo anterior, es posible determinar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo.

6. Aclaración con respecto al nombre del solicitante

En el Oficio 8916 se señala como solicitante a *SANOFI AVENTIS DEUSTSCHLAND GMBH*, siendo lo correcto SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, tal como figura en el formulario de radicación de la solicitud, en el poder otorgado por el solicitante y en la portada de la publicación internacional que fueron presentados al momento de radicar la Entrada en Fase Nacional de la Solicitud de Patente PCT.

7. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de patentabilidad de la Decisión 486.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por diez y siete (17) 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/nm
P2389
RESPUESTA SEGUNDO EXAMEN DE FONDO