

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. **15308412**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para: **“FORMULACIÓN DE RELACIÓN FIJA DE INSULINA GLARGINA/LIXISENATIDE”**
Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH**

RESPUESTA A 2DO 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. **17098** notificado el **4 de diciembre de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Determinación del estado de la técnica

Para la evaluación de este requerimiento el examinador determinó el estado de la técnica con base en fecha de presentación de la solicitud de prioridad 17 de junio de 2013. El examinador citó los siguientes documentos:

- D1:** **WO2011144673** publicada el **24 de noviembre de 2011** y titulada ***“long-acting formulations of insulins”***.
- D2:** **WO2011147980** publicada el **1 de diciembre de 2011** y titulada ***“pharmaceutical composition comprising AVE0010 and insulin glargine”***.

2. Examen de patentabilidad

2.1. Nivel inventivo

El examinador objeta que las reivindicaciones 1 a 3 cumplen con el requisito de novedad pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo a la luz de la combinación de las referencias **D1** y **D2**. Específicamente, el examinador sostiene que la persona normalmente versada en la materia incluiría de manera obvia una proporción entre los compuestos activos del doble de insulina (numéricamente) que de lixisenatida, tal como se indica en el documento **D2**, en las composiciones que se conocen en el documento **D1**, logrando de esta manera una composición como la que se reivindica.

Al respecto, el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se*

hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica", con lo que queda claro que el examinador o experto en la materia debe realizar el esfuerzo intelectual de ubicarse al momento de la prioridad de la solicitud con el fin de determinar el problema analizado por los inventores y plantear la solución al mismo partiendo del estado del arte y su conocimiento en ese preciso momento. Por lo tanto, a continuación se presentan argumentos que dejan ver que la invención tal como ha sido modificada, en efecto, cuenta con nivel inventivo a la luz del arte previo.

En primer lugar se hace notar que el objeto de la invención es una composición de relación fija que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida. Cuando se administra esta composición, la relación de dosis de insulina glargina y lixisenatida es de 2 U/µg. En la práctica, la dosis de insulina generalmente se adapta a las necesidades del paciente. En el ejemplo de la página 18 (tratamientos del estudio) se describe que la dosis diaria inicial de insulina glargina fue de 10 U. Esta dosis se ajustó para lograr una glucosa en plasma autocontrolada en ayunas en el rango de 80-100 mg/dl. Las dosis pueden reducirse o modificarse en cualquier momento la hipoglucemia lejana.

Por lo tanto, esto significa que la dosis de insulina glargina varió dependiendo de la condición del paciente individual. Tal como se ha indicado en la descripción, en el grupo de combinación de proporción fija, la dosis de lixisenatida se aumentó o disminuyó automáticamente después del aumento o disminución de la dosis de insulina. Esta es una diferencia terapéutica esencial en comparación con la administración de insulina glargina y lixisenatida en grupos separados para que se pueda ajustar la dosis de insulina glargina, como se describió anteriormente, mientras que la dosis de lixisenatida permanece constante, por ejemplo con una dosis de 20 µg/día.

En caso de que la dosis de lixisenatida se modifique paralelamente a la dosis de insulina glargina, no se puede determinar sobre la base del estado de la técnica si dicha formulación es ventajosa, equivalente o incluso desventajosa. La presente invención muestra un beneficio - efecto sobre el control glucémico para que los pacientes puedan beneficiarse de la formulación de relación de dosis fija de la reivindicación 1. Los ejemplos de la presente invención demuestran que una combinación como la definida en la reivindicación 1, es superior en comparación con el placebo (insulina glargina sola). De acuerdo con el Ejemplo 1 de la presente solicitud, la formulación que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida ("tratamiento del estudio" en la página 18, líneas 13 a 16) dio como resultado un mejor control glucémico postprandial en aproximadamente 160 pacientes con diabéticos mellitus tipo 2, en comparación al tratamiento con insulina glargina sola, es decir, la formulación de la presente invención resultó en una mejora de la glucosa plasmática postprandial de 2 horas, el valor de HbA1c y el perfil de glucosa plasmática auto-monitoreada (véase el resumen de la página 21 a 23 y las Tablas 7-11).

Por su parte, el Ejemplo 1 de **D2** que describe una formulación premezclada de insulina glargina y lixisenatida con dos resistencias denominadas T1 y T2, que corresponden a 1,5 U/µg y 4 U/µg, respectivamente, se evaluó en una fase de ensayo 1 en términos de farmacocinética (exposición y bioeficacia (actividad)) cuando se administra por separado o simultáneamente en un sujeto con diabetes mellitus tipo 1 (D2, página 10, "objetivo principal"). Los ensayos de fase 1 están diseñados para determinar cuáles son los efectos adversos más frecuentes y serios del medicamento y cómo se metaboliza y excreta. Esto incluye la determinación de la farmacocinética y la bioeficacia. **No hay descripción en D2 sobre el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 que demuestra la eficacia de la combinación en vista de la insulina glargina sola, como se describe en el ejemplo de la invención. El ensayo de fase 1 descrito en D2 no está diseñado para determinar tal eficacia.**

Por el contrario, el Ejemplo 1 de la invención es una prueba de fase 2. Los ensayos de fase 2 están diseñados para obtener información sobre la eficacia. Como **D2** no puede proporcionar tales datos, como se discutió anteriormente, los efectos de la relación de dosis fija de la invención como se describe en el Ejemplo 1 son sorprendentes y apoyan la actividad inventiva a la vista de **D2**.

Por su parte, el documento **D1** no proporciona ningún dato sobre la eficacia y los posibles efectos ventajosos de una formulación de relación de dosis fija de lixisenatida e insulina glargina. A este respecto, el efecto ventajoso como se describe en la fase de ensayo 2 de la invención es sorprendente a la vista de **D1**. Adicionalmente, la presente invención difiere de **D1** en que el último se refiere a sujetos con diabetes mellitus tipo 1, mientras que la presente solicitud se refiere a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Un experto en la técnica sabe que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2 responden de manera diferente a la misma medicación, y diferentes relaciones de medicación pueden dar como resultado una eficacia diferente en el control glucémico posprandial incluso en el mismo grupo de pacientes.

De otra parte, mediante la combinación de **D1** y **D2**, la persona versada en la materia no puede obtener los resultados del Ejemplo 1 de la presente invención. Por lo tanto, las reivindicaciones también son inventivas sobre la combinación de **D1** y **D2**. Si bien el documento **D1** revela la relación 100/50 de la aplicación, un experto en la técnica no podría haber deducido de la técnica anterior que la combinación de insulina glargina y lixisenatida en una relación fija de 100/50 habría dado como resultado un control glucémico postprandial mejorado, específicamente, en aproximadamente 160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con insulina glargina sola.

En consecuencia, es posible determinar que la presente solicitud, tal como se reivindica en el nuevo pliego reivindicatorio, cumple con el requerimiento de nivel inventivo, según lo estipulado en el Artículo 14 y 18 de la Decisión 486.

3. 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