

REIVINDICACIONES MODIFICADAS CON LA RESPUESTA AL
OFICIO DE FONDO– EXPEDIENTE 15 308412

1. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) 50 µg/ml de lixisenatida y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - (b) 100 U/ml de insulina glargina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la concentración del compuesto (a) está presente en una relación de 45 – 55 µg/ml, y donde la concentración del compuesto (b) está presente en una relación de 85,5 – 115,5 µg/ml.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, con la condición de que la concentración del compuesto (a) no sea una concentración seleccionada de 51,28 µg/ml y 47,62 µg/ml.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3, en la que el compuesto (b) y el compuesto (a) están presentes en una relación de 2 U de compuesto (b) por µg de compuesto (a).
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, con la condición de que la composición no es una composición mixta *in situ*.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5, la cual está provista dentro de un contenedor.

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. **15 308412**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para: **“FORMULACIÓN DE RELACIÓN FIJA DE INSULINA GLARGINA/LIXISENATIDE”** (nuevo título)
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. **8876** notificado el **16 de junio de 2017**, 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, en esta oportunidad se presenta a consideración un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- La reivindicación 1 ha sido modificado con el propósito de especificar que la composición farmacéutica comprende 50 µg/ml de lixisenatida y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y 100 U/ml de insulina glargina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- Se solicita corregir el título como: **“FORMULACIÓN DE RELACIÓN FIJA DE INSULINA GLARGINA/LIXISENATIDE”**.
- Las demás reivindicaciones permanecen sin modificación.

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. Determinación del estado de la técnica

Para la evaluación de este requerimiento 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*”.

3. Examen de patentabilidad

3.1 Nivel inventivo

El examinador objeta que las reivindicaciones 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 en los documentos de las oposiciones presentadas por SICMAFARMA S.A.S. y Lafrancol S.A.S. se citan como documentos del arte previo a **D1** (documento WO 2011/144673) y **D2** (documento WO 2011/147980). Sin embargo, en la página 10, el examinador cita a **D2** como US 2012/021978. Asumimos que esto es un error por parte del examinador ya que la divulgación citada para **D2** se refiere al documento WO 2011/147980.

Los argumentos relativos a **D1** y **D2** ya han sido transmitidos a la Oficina de Patentes en la respuesta a las oposiciones. Sin embargo, vale la pena resaltar algunos aspectos:

D1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden 300 U/ml de insulina glargina. La reivindicación 10 de **D1** citada por el examinador describe una formulación acuosa que comprende 0,25 µg a 0,7 µg de lixisenatida por U de insulina glargina. Esta formulación contiene 300 U/ml de insulina glargina (reivindicación 5) o al menos 200 U/ml (reivindicación 1 ó 2). Por lo tanto, la concentración de insulina glargina de las composiciones descritas en **D1** es al menos dos veces mayor que en composición de la reivindicación 1 de la presente solicitud. **Se hace notar que D1 no proporciona ningún dato relativo a una formulación de combinación que comprenda insulina glargina y lixisenatida.** Solamente la formulación que comprende 300 U/ml de insulina glargina se ejemplifica en **D1**.

El examinador opina que no existe evidencia de que una formulación 2:1 de insulina glargina/lixisenatida da como resultado una composición con un efecto técnico diferente en comparación al de la composición ya descrito en **D1**. Al respecto, respetuosamente disentimos de la opinión del examinador y nos permitimos a continuación explicar una vez más las ventajas de la formulación reivindicada en la presente solicitud:

La reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio reclama una composición farmacéutica que comprende 50 µg/ml de lixisenatida y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y 100 U/ml de insulina glargina y/o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma. **La formulación reivindicada en la presente solicitud no sólo difiere de la formulación en D1 por la relación de insulina glargina y lixisenatida, sino también por la concentración.**

En particular, los ejemplos de la presente invención demuestran que una combinación de relación fija, 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 de 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 el contrario, D1 se refiere a una concentración diferente de insulina glargina y a una relación diferente de concentración de insulina glargina y lixisenatida, y, principalmente, D1 no proporciona ningún dato que demuestre un efecto beneficioso de una formulación de combinación.

En vista de estas diferencias, el problema técnico objetivo de la invención consiste en cómo modificar la composición de **D1** para proporcionar una composición mejorada. Dicho problema se resuelve basándose en los datos expuestos anteriormente, y la formulación de la invención que proporciona un efecto técnico diferente al que ya se ha descrito en **D1**.

Se hace notar que con base en las enseñanzas de D1, una persona del oficio normalmente versada en la materia tendría que modificar el contenido de insulina glargina a 100 U/ml y al mismo tiempo proporcionar 50 µg/ml de lixisenatida en la formulación de combinación para conseguir las ventajas descritas anteriormente.

D2, tal como cita el examinador, describe una composición que contiene 20-120 µg/ml de lixisenatida, y 40-200 U/ml de insulina glargina. El objeto de la reivindicación 1 difiere por la relación específica de la insulina glargina a lixisenatida a la luz de **D2**.

En el Ejemplo 1 de **D2** se evalúan una formulación premezclada de insulina glargina y lixisenatida con dos intensidades denominadas T1 y T2 (0,66 µg de lixisenatida por 1 U de glargina y 0,25 µg de lixisenatida por 1 U de glargina, correspondiente a 1,5 U/µg y 4 U/µg, respectivamente) en un ensayo de fase I, con el objetivo de determinar la farmacocinética (exposición) y bioeficacia (actividad) cuando se administran por separado o simultáneamente en una formulación premezclada en sujetos con diabetes mellitus tipo 1 (véase **D2**, página 10, "objetivo primario" y "título").

Es evidente que la persona del oficio no podría ni a partir de **D1** ni de **D2**, ni de la combinación de **D1** y **D2**, derivar en el efecto mejorado anteriormente descrito de la formulación de combinación de relación fija en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y resolver el problema técnico de la invención. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 propuesta tiene una actividad inventiva a la luz de **D1** y **D2**.

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 16 de la Decisión 486.

4. 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 la Decisión 486.

5. 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/nm
P4259
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO