

**CONCEPTO ESCRITO DE LA  
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud International No.  
PCTE-P2019D79214

Casilla No. V          Exposición razonada de la Regla 43bis.1 en cuanto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones respaldan dicha declaración

---

1. Declaración

|                               |     |                  |              |
|-------------------------------|-----|------------------|--------------|
| Novedad (N)                   | Sí: | Reivindicaciones | <u>1 -15</u> |
|                               | No: | Reivindicaciones |              |
| Nivel inventivo (IS)          | Sí: | Reivindicaciones | <u>1 -15</u> |
|                               | No: | Reivindicaciones |              |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Sí: | Reivindicaciones | <u>1 -15</u> |
|                               | No: | Reivindicaciones |              |

2. Citas y explicaciones

**Ver hoja separada**

Forma PCT/ISA/237 (enero 2015)

**CONCEPTO ESCRITO DE LA  
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA  
INTERNACIONAL (HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2019/079214

**Re Ítem V**

**Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que respaldan dicha declaración**

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

|              |                   |
|--------------|-------------------|
| Documento D1 | WO 2017/186896 A1 |
| Documento D2 | WO 2018/115901 A1 |
| Documento D3 | WO 2016/038521 A1 |
| Documento D4 | WO 2005/049061 A2 |

2. Ninguno de los documentos citados divulga una composición líquida que comprenda semaglutida, un agente isotónico e histidina en una concentración de 0,5 - 100 mM, en el que el pH de la composición está en el rango de 6 - 10.

Por tanto, el objeto de las Reivindicaciones 1 - 15 es novedoso de conformidad con el Art. 33(2) PCT.

3. Se considera que el objeto de las presentes Reivindicaciones 1 - 15 implica nivel inventivo en el sentido del Art. 33(3) PCT por las siguientes razones.

Se considera que el documento D1 representa la técnica anterior más cercana y divulga una composición acuosa que comprende semaglutida, un tampón que es fosfato disódico dihidrato, un agente isotónico que es propilenglicol y fenol a un pH de 7,4.

El objeto de la reivindicación 1 se diferencia del documento D1 en que la composición contiene además histidina.

La presente solicitud muestra la preparación de soluciones acuosas que comprenden semaglutida, propilenglicol, hidrógeno fosfato disódico dihidrato e histidina a un pH de 7,4. Se muestra que la presencia de histidina en las formulaciones da como resultado una menor formación de proteínas de alto peso molecular (HMWP), así como una menor formación de 2 impurezas hidrófobas en comparación con la misma formulación sin histidina.

Por lo tanto, el problema se puede formular como la provisión de una composición líquida mejorada que comprenda semaglutida con mejor estabilidad química.

La solución propuesta es la adición de histidina en una concentración de 0,5 - 100 mM.

La histidina se incluye como posible tampón o estabilizador en las formulaciones peptídicas (ver documentos D3, D4). Sin embargo, se considera que el experto en la materia no tuvo ninguna pista para añadirlo a la formulación conocida de semaglutida de documento D1 con la expectativa de aumentar la estabilidad. Además, el documento D2 (véase el ejemplo 1) establece que se observó que la adición de histidina a una formulación con un agonista de GLP-1 similar (liraglutida) perjudicó la estabilidad de dicho péptido, por lo que el experto en la materia se desaconsejaría bastante de añadir histidina.

A la vista de los ejemplos, se puede concluir que la presencia de histidina conduce a una estabilidad química mejorada de las formulaciones.

Las reivindicaciones 2-15 dependen o abarcan una composición según la reivindicación 1 y como tal también cumplen los requisitos del PCT con respecto a la novedad y el nivel inventivo.