

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98557

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-160886

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 28784 del 29 de mayo de 2015, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: "COMPUESTOS DE INSULINA MODIFICADA [B28 – L – LISINA, B29 – L – PROLINA] Y PEGILADA", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 16 de julio de 2015, con el No. 10-160886-00034-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad ELLI LILLY AND COMPANY, por intermedio de apoderado interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La recurrente indica que al igual que en el examen realizado por este Despacho, el documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención reclamada, en tanto este *"describe una insulina Lispro que comprende dos cadenas de aminoácidos A y B semejantes a las secuencias de SEQ ID NO: 1 y 3 de la presente invención (...)"*. La recurrente afirma que la insulina lispro del documento D1 no está PEGilada, a diferencia de la insulina reclamada en la presente solicitud.

A continuación, la recurrente indica que la insulina del documento D1 *"corresponde a una insulina preprandial, esto es, que se administra antes de que el paciente vaya a ingerir su comida, la cual, además, presenta la acción más rápida disponible (...)"*. Mientras que la insulina de la presente solicitud *"corresponde a una insulina (...)"* la cual provee niveles estables de insulina por periodos prolongados de tiempo, incluyendo el tiempo que hay entre inyecciones prandiales de insulina. La insulina de la presente invención, de manera opuesta a la de D1, posee una vida media mayor que 24 horas, en donde, al administrarse una vez al día, presenta un perfil de concentración de insulina en suero relativamente llano, sin variaciones pico-valle". Agrega que como fue expresado en la declaración de uno de los inventores (anexo 1), *"(...) la insulina de la presente solicitud, pegilada con un PEG de 20kDa y 40kDa, muestra un comportamiento de concentración en suero llano a través del tiempo, con relaciones de picos y valles de 1.1 y 1.2 (donde un comportamiento totalmente llano es 1.0), mientras que la insulina detemir presenta una relación de 11.9, para una dosis diaria del agente activo; la pegilación con PEGs de distintos pesos moleculares en la insulina de la presente invención tiene un efecto en el comportamiento casi invariable, y ampliamente distinto al comportamiento de la insulina detemir (...) donde se observó una relación de alrededor de 1,5 (...); es posible utilizar la insulina de la presente invención en el tratamiento de pacientes con diabetes de manera segura, manteniendo un riesgo mínimo*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98557

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-160886

y buen control de hipoglucemia". Afirma que los resultados de la insulina pegilada de la presente solicitud "van en contravía de la opinión de expertos en el campo técnico, pues como se evidencia en una noticia de mayo de 2009, el Dr. Abraham Abuchowsky afirmó que en sus trabajos con insulina no fue buena idea pegar la proteína porque esto llevo irremediablemente a un choque de hipoglucemia". Adicionalmente, la recurrente expresa, que como se muestra en el anexo 3, la insulina pegilada de larga duración de la presente solicitud tiene comportamiento hepato-preferencial aceptable y que presenta una superioridad en HbA1c que resultó en reducción significativa de hipoglicemia nocturna más la pérdida de peso de los pacientes, lo cual resulta opuesto a lo conocido en la técnica "donde se conocía que, para lograr HbA1c más bajo, inevitablemente se sufría de aumento de peso e hipoglucemia".

A partir de lo anterior, la recurrente afirma que, contrario a lo afirmado por este Despacho, "la presente invención no mejora las propiedades farmacocinéticas de la insulina de D1, sino que, por el contrario, las elimina completamente, por lo que afirmar que la presente invención pretende mejorar las propiedades de la insulina de D1 (como lo afirmo el Despacho en la Resolución aquí recurrida) es infundado técnicamente. De manera radicalmente opuesta, la presente invención provee efectos que no se encuentran siquiera relacionados con el funcionamiento de la insulina de D1".

Adicionalmente, la recurrente resalta que "la comparación de los efectos de la presente invención con insulinas como detemir y glargina es adecuada, en tanto estas, al igual que la presente invención, son insulinas basales de acción prolongada". Agrega que "no se entiende como el Despacho desestimo la evidencia técnica proporcionada en los documentos Sinha et al y Moore et al, y la propia evidencia en el Capítulo Descriptivo, y además sugirió en la Resolución aquí recurrida la pertinencia de ciertos datos comparativos cuando lo que solicito comparar es incomparable". Reitera que la insulina Lispro de D1 y la insulina de la presente invención no son comparables "pues la primera es de administración preprandial y de acción rápida, mientras que la que aquí se reclama es basal de acción prolongada y de una única administración al día". Y que en ese sentido, los datos y resultados proporcionados en la memoria descriptiva "son los adecuados para evaluar las ventajas de la presente invención, pues se realizaron respecto a dos formas de insulina con los mismos objetivos: insulinas basales de acción prolongada. Solicitar datos comparativos con insulina lispro es un indicador de que el efecto técnico de la presente invención no ha sido comprendido por la SIC durante todo el trámite de la presente solicitud, pues la pegilación adecuada de la insulina lispro transforma totalmente su comportamiento farmacocinético".

La recurrente manifiesta que, a diferencia de lo establecido por este Despacho, el problema técnico que resuelve la presente invención es "proveer una insulina que actúe de forma basal, prolongada, eficiente y segura".

Seguidamente, la recurrente afirma que no existen razones para que una persona medianamente versada en la materia con el objetivo de producir una insulina que actúe de forma basal y prolongada, que además sea eficiente y segura, partiera de un documento que enseña una insulina de acción rápida y administración preprandial, como es el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98557

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-160886

documento D1.

Respecto a la selección del documento D3, la recurrente afirma que los derivados pegilados de insulina divulgados *“muestran ejemplos de PEG que tienen pesos moleculares de 750, 2000 o 5000 Da mientras que la presente invención reclama compuestos PEG con rangos desde 17,5 kDa hasta 25 kDa, lo cual resulta completamente alejado y diferente de lo sugerido en D3”*. Agrega que el documento D3 *“se encuentra en el campo técnico de la pegilación de insulinas nativas y los efectos relacionados con ello, mas no en el campo técnico de la pegilación de insulinas lispro, como en la presente invención (...)”* y que el D3 *“hace referencia a insulinas nativas, estructuralmente diferentes a la insulina lispro que se pegila en la presente invención, donde esta última presenta configuraciones estructurales completamente diferentes de la insulina nativa, por lo que no es posible extrapolar y comparar directamente los hipotéticos resultados que tendría pegilar una insulina nativa y una insulina lispro”*.

Además, la recurrente indica que *“siguiendo las enseñanzas del arte previo citado por el Despacho, la persona medianamente versada en la materia habría obtenido a lo sumo, una insulina lispro como la de D1 pegilada como en D3, con PEG de bajos pesos moleculares, y habría resultado, como demostraron los inventores de la presente invención, en un producto de poca eficiencia que se excreta por los riñones”*, puesto que en la presente solicitud se desarrollaron insulinas Lispro pegiladas con PEG de 5, 10 y 12kDa, encontrándose que las dos primeras fueron excretadas por los riñones, puesto que no contaban con un tamaño hidrodinámico adecuado.

Con relación al documento D4, la recurrente afirma que *“(...) aunque D4 mencione insulina lispro, dicho documento no enseña ni mucho menos sugiere insulinas lispro pegiladas o derivadas de la misma (...)”*. Por otra parte, la recurrente indica que en el presente caso, las características estructurales de la insulina son inesperadas y los efectos técnicos son una evidencia de nivel inventivo. Y que no puede ser aceptado el hecho de que la presente invención no es inventiva a razón de que en el documento D3 se mencione que es posible llevar a cabo la pegilación con moléculas de PEG de alto peso molecular, puesto que dicho documento *“no brinda ninguna divulgación o enseñanza adicional que le permita a la persona medianamente versada en la materia obtener la insulina de la invención y esperar razonablemente todos los inesperados efectos ya mencionados”*.

Por último, la recurrente declara que el análisis de nivel inventivo hecho por este Despacho fue un análisis en retrospectiva toda vez que *“1) considera que una insulina preprandial de acción rápida, como la de D1, es un buen punto de partida para desarrollar una insulina basal de acción prolongada como en la presente invención; y 2) rechaza la validez de los datos comparativos presentados con anterioridad, sin tener en cuenta que tales datos comparan las propiedades farmacocinéticas de diferentes insulinas basales de acción prolongada (detemir y glargina) con la presente invención (que proporciona los mismos efectos de acción prolongada)”*.

TERCERO: Que las sociedades opositoras PROCAPS S.A. y LAFRANCOL S.A., no presentaron respuesta al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98557

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-160886

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En primer lugar, se aclara que tal y como fue expresado por la recurrente, ambos, tanto el documento D1, como la presente solicitud, divulgan un análogo de insulina Lispro que comprende dos cadenas de aminoácidos A y B de secuencias SEQ ID NO: 1 y 3, definidas en la presente solicitud. En el documento D1 se enseña que dicha insulina Lispro resulta de rápida acción y corta duración y por ello, se recomienda un régimen de múltiples dosis diarias. La diferencia entre la insulina divulgada en el documento D1 y la insulina de la presente solicitud es que la insulina Lispro está pegilada con un PEG que tiene un peso molecular en el intervalo desde 17.5 kDa hasta 25 kDa.

El efecto conferido por dicha diferencia entre la insulina del documento D1 y la insulina reclamada en la presente solicitud es que se consigue una insulina con propiedades mejoradas y con una vida media prolongada. Es bien sabido que el peso molecular puede influenciar la velocidad de absorción y eliminación de un fármaco in vivo, siendo por tanto, la duración de su acción dependiente de su tamaño. En ese sentido, habría sido esperado por una persona medianamente versada en la materia, interesada en proporcionar una insulina Lispro de acción prolongada, el llevar a cabo su PEGilación para incrementar su peso molecular y a su vez su vida media. Esta solución proporcionada por la presente solicitud se considera anticipada a la luz de las enseñanzas del documento D3, el cual previamente presentaba la clara motivación de conjugar insulina con PEG de alto peso molecular (5-40kDa) para incrementar la vida media, particularmente en el caso de formulaciones inyectables (Párr. [00083]), pese a que dicho documento solo presente ejemplo de realizaciones para conjugados insulina-PEG de 750, 2000 o 5000 Da.

Vale la pena reiterar que tras la comparación de la insulina Lispro y la insulina de la presente solicitud, la única diferencia estructural existente es la presencia de PEG en la insulina reivindicada, y que además, el efecto de prolongación de la vida media al que hace referencia la recurrente es evidentemente atribuible a la conjugación de PEG. Más aún cuando el empleo de la PEGilación para producir insulinas recombinantes humanas ya había dilucidado previamente sus ventajas en la estabilidad, inmunogenicidad, bioactividad, y acción prolongada¹.

Por su parte, con respecto al argumento de la recurrente, según el cual, no se tuvieron en cuenta los efectos de la acción de la insulina pegilada de la solicitud y la acción de la insulina glargina, donde la vida media estimada de la insulina pegilada es mayor que la vida media de la insulina glargina, este Despacho se permite reconocer que dicho efecto técnico es ventajoso, pero no por ello resulta inventivo, debido a que una persona medianamente versada en la materia había arribado de forma evidente a la invención reclamada a partir del estado de la técnica, puesto que, como se indicó en la Resolución impugnada, el efecto de incrementar la vida media de una molécula mediante la adición de PEG de alto peso molecular a la estructura del principio activo se considera un paso

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12052712> Fecha publicación: 17/junio/2002

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98557

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-160886

técnico obvio, no solo por la sugerencia del estado de la técnica representado por el documento D3, sino que una persona normalmente versada en la materia conoce compuestos farmacéuticos que incluyen PEG (por ejemplo pegfilgastrim o PEG – interferón alfa), que fueron diseñados para mantener la eficacia terapéutica de los principios activos durante varios días, incluso semanas, disminuyendo el régimen de dosificación y la frecuencia de administración para el paciente.

Por lo anterior, si bien es cierto que el documento D4 no menciona, ni siguiere insulinas Lispro pegiladas, a partir de las enseñanzas del documento D3 habría sido previsible su realización con el fin de incrementar su vida media. Por lo tanto, se reitera que no se puede atribuir altura inventiva a una práctica totalmente conocida que genera un efecto técnico predecible, como es el caso de adicionar PEG a una molécula para incrementar la vida media de la misma, más aún cuando la estructura de la insulina Lispro ya era conocida.

Con respecto a la actividad hepato–preferencial señalada por la recurrente, no existen resultados comparativos que permitan demostrar que este efecto es conferido por el conjugado de manera diferencial a como ocurre en la insulina Lispro sin pegar.

Por otra parte, frente al argumento de la recurrente, el cual indica que la pegilación de la insulina Lispro transforma totalmente su comportamiento farmacocinético y que por ello la Lispro sin pegar es de administración preprandial y de acción rápida, mientras que la que aquí se reclama es basal de acción prolongada y de una única administración al día, se aclara que esto es cierto y obedece a la propiedad de tamaño hidrodinámico incrementado, conferida por la molécula de PEG, la cual prolonga el tiempo de la insulina en la circulación y disminuye la liberación renal. Dichos efectos son claramente conocidos por una persona medianamente versada en la materia. Por lo cual, la solicitante no puede pretender elevar dicha condición de acción prolongada a una característica técnica que le confiera nivel inventivo a la composición, puesto que el comportamiento de la Lispro pegilada es el esperado a partir de su conjugación con PEG.

De igual forma, el hecho de que la solicitante haya encontrado que la Lispro conjugada con PEG de bajos pesos moleculares como 5 y 10kDa, fueron excretadas rápidamente por los riñones, no se considera un resultado inesperado, puesto que el mismo documento D3 enseña que es preferible, para aumentar la vida media del fármaco, la conjugación con PEG de altos pesos moleculares (hasta 40kDa) (Párr. [00083]). En ese sentido, para una persona medianamente versada en la materia, habría resultado evidente el ensayo de diferentes pesos moleculares de PEG para determinar cuáles presentan adecuados resultados de biodisponibilidad, así como de vida media incrementada.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

En virtud de las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:98557

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/10-160886

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 28784 del 29 de mayo de 2015, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad ELLI LILLY AND COMPANY, y a las sociedades opositoras PROCAPS S.A. y LAFRANCOL S.A., advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., el 18 Dic 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, office@olartemoure.com

Doctor(a)

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ, negocios@optimum-co.com

Doctor(a)

TITO NOE PARRA MURILLO, TPARRA@LAFRANCOL.COM

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández