

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78521

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-001866

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26
del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 05 de enero de 2012, con el N° 12-001866-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PREPARACIONES INSULINICAS QUE COMPRENDEN METIONINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2010/059436 del 02 de julio de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 648 del 16 de julio de 2012, habiéndose presentado oposición por parte de la(s) sociedad(es) Procaps S.A., la(s) cual(es) una vez fue(ron) estudiada(s) por el Despacho, no desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6907, notificado por fijación en lista el 17 de junio de 2014, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12-001866-00010-0000 del 17 de octubre de 2014, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 18 (Rad. No. 12-001866-00007-0000), no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposición presentada.

La sociedad opositora Procaps S.A. argumenta que el documento objeto de oposición a la luz del documento US6852694 carece de novedad. El documento US6852694 divulga una composición de insulina estabilizada que comprende una mezcla de especies de insulina tales como la insulina y un análogo de insulina que tienen una mayor estabilidad que las composiciones que comprenden una sola especie de insulina. La sociedad opositora afirma que como tal, dicho documento revela la mezcla

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78521
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-001866

de insulina/análogo de insulina para proporcionar una formulación de insulina estabilizada parcialmente a partir de estabilizadores como la metionina.

Frente a tales argumentos, la solicitante modifica el capítulo reivindicatorio y afirma que el documento citado por la sociedad opositora aunque revela de forma general una mezcla de especies de insulina no sugiere una formulación acuosa como la reivindicada en la presente solicitud y por lo tanto debe ser reconocida la novedad frente al documento US6852694.

Tras analizar los argumentos de la sociedad opositora, el documento US6852694 no enseña o sugiere una formulación acuosa que comprenda los análogos de insulina de la presente invención. De modo que, a pesar de que el documento menciona de forma general una mezcla de especies de insulina y un estabilizador como metionina, dicho documento no anticipa la formulación específica reivindicada por la solicitante y por lo tanto dicho documento no puede emplearse para soportar la falta de novedad, de manera como la plantea la sociedad opositora.

Por lo tanto, el documento US6852694 presentado por la sociedad opositora no prospera como elemento que permita desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza, de manera que se considera que la oposición es infundada.

6.2. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de insulina que sean estables tras su almacenamiento. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica acuosa que comprende un análogo de insulina o una sal farmacológicamente tolerable del mismo 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(AO), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂, y en donde la composición tiene un pH en el rango de pH 2,5-4,5.

6.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 06 de julio de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D3	US2009/082255	"Acidic Insulin Preparations Having Improved Stability"	26/Marzo/2009
D4	WO2008/133908	"Suspension Formulations of Insulinotropic Peptides and Uses Thereof"	06/Noviembre/2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78521
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-001866

El documento D3¹ divulga una formulación farmacéutica que comprende un polipéptido seleccionado del grupo que consiste de insulina, un metabolito de insulina, un análogo de insulina, un derivado de insulina y combinaciones de los mismos; un tensioactivo o combinaciones de dos o más tensioactivos; opcionalmente un conservante o combinaciones de dos o más conservantes; y, opcionalmente, un agente isotonizante, tampones o excipientes adicionales o combinaciones de los mismos (Resumen).

El documento D4² divulga una formulación en suspensión de un péptido insulínico (por ejemplo, péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) o exendina). La formulación de suspensión comprende (i) un vehículo de fase única no acuosa, que comprende uno o más polímeros y uno o más disolventes, en el que el vehículo presenta características de fluidos viscosos, y (ii) una formulación de partículas que comprende el péptido insulínico, en el que el péptido se dispersa en el vehículo. La formulación de partículas incluye, además, un componente estabilizante que comprende uno o más estabilizantes, por ejemplo, hidratos de carbono, antioxidantes, aminoácidos, y tampones. Se describen también dispositivos para la entrega de las formulaciones y métodos de uso de suspensión. (Resumen).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una 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”.

En primer lugar, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “Una formulación farmacéutica acuosa que comprende un análogo de insulina o una sal farmacológicamente tolerable del mismo y metionina...” (Pág. 6 del radicado N° 12-001866-00007-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D3 y D4 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1		
Características esenciales	D3	D4
Formulación farmacéutica acuosa	Formulación farmacéutica suspendida en agua (Pág. 6, Reivindicación 1)	Formulación en suspensión (Pág. 33, Reivindicación 1)
Análogo de insulina o una sal farmacológicamente tolerable selecciona del grupo que consiste de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(AO), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH2	Análogo de insulina que comprende insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) (Pág. 6, Reivindicación 1)	No se menciona

1 <http://goo.gl/2GVEc0>
2 <http://goo.gl/B1UT3y>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78521
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-001866

metionina	No se menciona	Metionina (Pág. 33, Reivindicación 1)
pH 2.5 – 4.5	pH 1 – 6,8 (Pág. 6, Reivindicación 1)	No se menciona

Como se dijo anteriormente, el documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación farmacéutica de insulina estabilizada que comprende insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32); por lo menos una entidad química seleccionada entre ésteres y éteres de alcoholes polihídricos; al menos un conservante; y agua, a un pH ácido de 1 - 6,8, donde el conservante se elige a partir de fenol, cresol, clorocresol, alcohol bencílico, y parabenos y el agente isotonzante se elige entre manitol, sorbitol, lactosa, dextrosa, trehalosa, cloruro de sodio, y glicerol. La formulación farmacéutica comprende además zinc y un tampón, estas formulaciones pueden emplearse para el tratamiento de la diabetes, y son particularmente adecuadas para preparaciones en las que es necesaria una alta estabilidad (Pág. 6, Reivindicaciones 1 – 10 y Pág. 1, Párr. [0002]).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la formulación farmacéutica divulgada de D3 consiste en que la solicitud incorpora metionina a la formulación.

El efecto que logra la adición de metionina a las formulaciones de análogos de insulina, es la obtención de formulaciones estables tras su almacenamiento.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener preparaciones de insulina mejoradas con mayor estabilidad.

Sin embargo, la utilización de metionina para aumentar la estabilidad de formulaciones farmacéuticas para aplicación subcutánea, ya está divulgada en el documento D4, el cual revela formulaciones en suspensión, en especial, una formulación particulada que comprende un péptido insulínico tal como GLP-1, un disacárido, metionina, un amortiguador y un portador de dispersión de una sola fase no acuosa que comprende un polímero pirrolidona y un solvente (Pág. 33, Reivindicación 1). La metionina es mencionada como un agente anti-oxidante y en particular como un agente estabilizador que mejora la estabilidad física y química de la composición (Pág. 3, Párr. [0014]). Por lo tanto, para una persona medianamente versada en la materia, interesada en conseguir una formulación que comprende insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) y que a su vez tenga estabilidad de almacenamiento mejorada, habría resultado previsible la incorporación de la metionina, como lo enseña el documento D4, en la formulación enseñada en el documento D3, sin que esto hubiese implicado una actividad inventiva de su parte. Más aún, cuando hace parte del conocimiento del conjunto que la metionina es comúnmente usada en la preparación de formulaciones para proteger los péptidos de la oxidación debido al mecanismo de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78521

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-001866

acción de este aminoácido como un antioxidante^{3,4}. En consecuencia, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

Las reivindicaciones 2 – 18 no adicionan características esenciales que provean nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D3 y D4, de manera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Frente al argumento de la solicitante, según el cual, el documento D4 no divulga formulaciones acuosas, y en su lugar hace referencia a formulaciones no acuosas, se aclara que esto es cierto, sin embargo, el documento D3 si divulga una formulación que comprende insulina glargina y la cual es suspendida en una parte de agua (Párr. [0032]). Se recuerda a la solicitante que de acuerdo con el método problema solución, se establece la cercanía a un documento del estado de la técnica, y un segundo documento debe ser empleado para suplir la diferencia que presenta la solicitud con el documento seleccionando como el más cercano. En el presente caso, la diferencia que existe entre el documento D3 y la formulación reclamada en la presente solicitud es la adición de metionina, más no elaboración de una formulación acuosa. Además, vale la pena indicar que la reivindicación 1 únicamente menciona que la formulación es acuosa, pero no se definen las proporciones del vehículo acuoso que le confieren dicha propiedad a la formulación.

Por otra parte, en respuesta al argumento de la solicitante, según el cual, el ejemplo 2 de la presente solicitud sustenta el efecto superior de la metionina en comparación con los otros antioxidantes como glutatión y ácido ascórbico luego de tres meses de almacenamiento, se aclara que el documento D4 ya divulgada el empleo de antioxidantes como estabilizadores indicando que la metionina es el estabilizador preferido por ser un aminoácido que se oxida fácilmente. En este sentido, los resultados presentados en la presente solicitud no se consideran inesperados o sorprendentes.

Adicionalmente, la solicitante argumenta que por el hecho de que las secuencias de los análogos de insulina incluidos en la reivindicación 1 no comprendan un solo residuo de metionina, una persona normalmente versada en la materia no podría derivar de manera obvia el efecto de la metionina. Al respecto se aclara que cualquier péptido que contiene residuos de cisteína (Cys), metionina (Met), histidina (His), tirosina (Tyr) y triptófano (Trp) puede ser potencialmente dañado a causa de su alta reactividad con diversas especies reactivas de oxígeno (ROS) y que la metionina, por sus átomos de azufre resulta fácilmente oxidado a sulfóxido de metionina por las diversas ROS, consumiendo dichas especies, antes de que éstas afecten al péptido, oxidándose más rápidamente que el péptido y actuando como un factor protector de éste, independientemente de que el péptido esté constituido o no con metionina.

3 R.L. Levine, J. Moskovitz, E.R. Stadtman, Oxidation of methionine in proteins: roles in antioxidant defense and cellular regulation, IUBMB Life 50 (2000) 301-7. En línea:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1080/713803735/pdf>.

4 Fransson J. 1996. Oxidation of human insulin-like growth factor I in formulation studies: kinetics of methionine oxidation in aqueous solution and in solid state. Pharm Res. 1996 Aug;13(8):1252-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8865322>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:78521

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/12-001866

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por la(s) sociedad(es) Procaps S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA".

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH y a la sociedad(es) opositora(s) Procaps S.A., advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 19 Dic 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, sic@castellanosyco.co

Doctor(a)

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

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