

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y CO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-001866- -00014-0000

Fecha: 2015-01-28 08:37:25 Dep. 2003 G.TRAB.VIA.GU
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 12

Re.: Expediente No. **12 001866**

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional, para:

“PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA”

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RECURSO DE REPOSICIÓN

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pie de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque en su totalidad la resolución No. **78521** del 19 de diciembre de 2014, notificada por listado desfijado el 23 de enero de 2015.

1. LA RESOLUCION No. 78521

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. **78521** por la cual se niegan las reivindicaciones 1 a 18 de la solicitud de patente radicada el día 5 de enero de 2012, para el invento denominado: **“PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA”**, y radicada bajo el expediente No. **12 001866**.

2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 78521

La Resolución No. **78521** establece en su considerando sexto que la las reivindicaciones 1 a 18 no son patentables porque no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Para soportar tal afirmación se exponen los siguientes argumentos:

CASTELLANOS & CO LTDA**ABOGADOS**

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

- El problema técnico 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 a 4,5.
 - La determinación del estado de la técnica permitió ubicar dos documentos:
 - El documento D3 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 D4 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) (subrayado fuera del texto)
- a) Basándose en la información anterior, el examinador considera que las reivindicaciones 1 a 18, no cumplen con el requisito de nivel inventivo teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

CASTELLANOS & CO LTDA**ABOGADOS**

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

- 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 a 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.

Por su parte, las reivindicaciones 1 a 10 sugieren la formulación farmacéutica que 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.

- Según el examinador, la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la formulación farmacéutica divulgada en 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.

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. La metionina es mencionada como un agente antioxidante y en particular como un agente estabilizador que mejora la estabilidad física y química de la composición.

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, le habría resultado previsible la incorporación de la metionina, como lo enseña el documento D4, y 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

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

metionina es comúnmente usada en la preparación de formulaciones para proteger los péptidos de la oxidación debido al mecanismo de acción de este aminoácido como un antioxidante.

Para soportar la anterior afirmación, el examinador citó como documentos generales del estado del arte: 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 y 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.

En consecuencia, la solución propuesta por la solicitante se considera obvia y sin altura inventiva.

- Adicionalmente, las reivindicaciones 2 a 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.

Finalmente, sobre los argumentos del solicitante en relación con las objeciones planteadas en las acciones oficiales, el examinador responde lo siguiente:

- Argumento del solicitante: 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]).

- *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”.*

- Argumento del solicitante: 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 divulgaba 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”.

- Argumento del solicitante: 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.

“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”.

En conclusión, el examinador considera que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución No. 78521 del 19 de diciembre de 2014.

6

CASTELLANOS & CO LTDA

ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09

Bogotá, D.C. – COLOMBIA

3.1 Violación del artículo 14 y el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina

Según el artículo 14 de la Decisión 486:

*“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.**”*

Según 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, se desea manifestar el desacuerdo con el análisis realizado por el examinador en cuanto el nivel inventivo de la presente solicitud, ya que ésta no resulta obvia a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica como se demostrará a continuación:

De manera general, es importante resaltar que el objeto de la reivindicación 1 del documento D3, corresponde a un objeto diferente al plasmado en la presente solicitud.

Respecto al documento D3, la persona del oficio normalmente versada en la materia puede notar que es esencial que la estabilización de la insulina glargina se lleve a cabo con la adición de un surfactante tal como un éster o éter de un alcohol polihídrico (ver párrafos 17 a 20 y reivindicación 1). De otro lado, tal como indica el examinador, este documento no revela la metionina. El efecto estabilizante proporcionado por la metionina no puede ser derivado **a partir del efecto estabilizante de un surfactante** –esto puede ser establecido por una persona del oficio normalmente versada en la materia-.

Por su parte, se considera que el examinador no puede combinar D3 y D4 para llegar a lo establecido en la reivindicación 1 tal como se expone.

7

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

El examinador combina D3 y D4 para revelar la metionina sugerida en D4. La característica de una “*formulación farmacéutica acuosa*”, es, de acuerdo al examinador, expuesta en D3. Y desde el punto de vista del examinador, es irrelevante que D4 no dé a conocer una formulación acuosa, pero sí una formulación no acuosa.

Es importante hacer énfasis en que D4 revela la metionina como un antioxidante (párrafo [0014]), lo que indica que dicha metionina es usada como antioxidante en la formulación de partículas (párrafos [0052] y [0089] [0092] (tablas 1 y 2)). Por consiguiente, en dicho documento (D4) no se revela el uso de la metionina en una formulación líquida. Los ejemplos 1 a 4 revelan la metionina como un componente de una formulación pulverizada de las partículas secas (párrafos [0140], [0143], [0145] y [0149]).

Tal como se ha indicado anteriormente, el documento D4 revela formulaciones en suspensión de péptidos insulíntricos tales como, GLP-1 o exendina-4. Las formulaciones en suspensión comprenden una formulación de partículas que con un péptido insulíntrico, un disacárido, metionina, un buffer y un portador no acuoso de suspensión que comprende uno o más polímeros de pirrolidona, así como uno o más solventes (ver reivindicación 1). Sin embargo, para esta invención, es esencial que la metionina para estabilización de péptidos insulíntricos tales como GLP-1 o exendina-4 sea empleada en una formulación de partículas, por lo que no se aplica a una formulación acuosa. De otro lado, los ejemplos incluidos en el documento D4 se relacionan con formulaciones de partículas de GLP-1 o exendina-4 (ver ejemplos 1 y 2) que comprenden metionina. En los ejemplos 3 y 4 se describe como una suspensión se produce a partir de formulaciones de partículas de conformidad con los ejemplos 1 y 2. El polímero de polivinilpirrolidona se disuelve en el solvente benzoato de bencilo como un vehículo de suspensión, siendo el benzoato de bencilo un solvente no acuoso.

En consecuencia, los ejemplos 3 y 4 no se relacionan con una formulación acuosa, tal como recita la reivindicación 1 de la presente solicitud. Adicionalmente, el ejemplo 5 describe la administración de una formulación en suspensión de exendina de conformidad con el ejemplo 3 (ver párrafo 155). Así, el documento D4 no revela la estabilización de una solicitud acuosa que comprende una proteína con metionina.

El examinador también se refiere al párrafo 14 de D4 en donde se señala la metionina como un agente estabilizante que es un antioxidante. El efecto antioxidante de la metionina está basado

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

en la prevención de la oxidación de los residuos de metionina en la proteína. En este sentido, es relevante indicar que los análogos de insulina incluidos en la reivindicación 1 de la presente solicitud no comprenden un residuo de metionina. Esto puede ser derivado directamente a partir de las secuencias. La persona del oficio normalmente versada en la materia, no podría entonces derivar de manera obvia el efecto de la metionina cuando es adicionada a formulaciones de análogos y derivados de insulina, por lo que el efecto técnico proporcionado por la formulación reivindicada es sorpresivo e inesperado.

Para alcanzar la invención de la presente solicitud, una persona medianamente versada en la materia tendría que combinar la formulación farmacéutica acuosa de D3 con una formulación de partículas de acuerdo a D4. En consecuencia, se considera que una persona medianamente versada en la materia no podría concluir que la metionina, la cual es usada en una formulación de partículas de acuerdo a D4, pueda tener efectos benéficos en una formulación farmacéutica acuosa revelada en D3.

En vista de lo anterior, una persona medianamente versada en la materia no podría combinar D3 y D4 para llegar a lo sugerido en la reivindicación 1, por lo que la reivindicación 1 tiene nivel inventivo. Y, considerando que las reivindicaciones 2 a 18 son dependientes de la reivindicación 1, éstas poseen igualmente nivel inventivo.

Adicionalmente, en D4, el solvente no acuoso benzoato de bencilo que contiene polivinilpirrolidona, es empleado para la manufactura de una solución en suspensión (Ejemplos 3 y 4, párrafos [0146], [0147] y [0150]). Este vehículo de suspensión no contiene metionina. Por lo tanto, la formulación no sugiere nada al respecto del uso de la metionina en una formulación liquida farmacéutica (o más específicamente en una solución acuosa). Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia, no podría combinar D3 y D4, ya que lo revelado en una formulación de partículas que contiene metionina (de acuerdo a D4) no lo conlleva a una formulación acuosa que contenga metionina.

Por otra parte, el examinador basa algunas de sus conclusiones en los documentos, Levine (2000), y Fransson (1996).

En el documento de Fransson, no se revela si la metionina libre tiene influencia sobre la cinética de oxidación de la metionina que se puede encontrar. Por consiguiente, una persona

medianamente versada en la materia, no puede llegar a una conclusión sobre el efecto de la metionina en una formulación acuosa. Adicionalmente, el hIGF-I contiene metionina (Figura 1) y por ello es diferente de los péptidos de la presente invención, los cuales no contienen ninguna metionina en su secuencia.

Por lo tanto, lo revelado por Fransson se considera irrelevante para las reivindicaciones de la presente solicitud y para concluir que esta no posee nivel inventivo.

Levine, por su parte, hace referencia a la oxidación de metioninas en proteínas (título). De la introducción y el resumen de este documento se puede observar que se revela la oxidación *in vivo*, más no la posible oxidación en una formulación farmacéutica. En la página 33, se discute una regulación putativa de una función celular metabólica a través de la oxidación (y reducción) de metionina. Esto sólo hace referencia a sistemas celulares y no tiene relación alguna con el posible rol del antioxidante de metionina en una formulación farmacéutica.

En consecuencia, en el documento de Levine no se encuentra relación de metionina libre como componente de una formulación farmacéutica.

Así, este documento es irrelevante para las reivindicaciones de la presente invención y para concluir que esta no posee nivel inventivo.

Finalmente, el examinador argumenta que un péptido que contenga residuos de cisteína, metionina, histidina, tirosina y triptófano, puede ser potencialmente dañado debido a su alta reactividad con especies reactivas de oxígeno. De acuerdo a lo opinión del examinador, la metionina puede consumir especies reactivas de oxígeno antes que estas alcancen el péptido, oxidándose más rápido que el péptido y actuando como un factor protector independiente del péptido que está constituido y no por la metionina. Este argumento no se encuentra soportado por el arte previo conocido por una persona medianamente versada en la materia. Se considera que el examinador solamente podría estar en la capacidad de concluir esto si partiera de la solución propuesta por la presente invención y no de lo conocido en el momento de resolver el problema técnico de la presente invención. Esto, evidencia que el análisis realizado por el examinador es *ex post facto* o en retrospectiva, lo cual no está permitido, de acuerdo a la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Ver numeral 2.13.6.3):

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS

Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

"Es importante tener en cuenta que una invención reivindicada que, a primera vista, parece evidente, puede ser inventiva. Una vez formulada una nueva idea, a menudo se puede demostrar teóricamente el modo en el que se podría llegar a ella, a partir de algo conocido, a través de una serie de etapas aparentemente fáciles. El examinador de patentes debe evitar el uso de un análisis ex post facto de este tipo.

Es decir, el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante.

[...]

En cualquier caso, el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el solicitante".

[subrayado fuera del texto]

Un análisis en retrospectiva permitiría percibir toda solución como obvia, porque parte de ella, conociendo el efecto técnico, mientras que el solicitante, en el momento de resolver el problema técnico, solamente contaba con el estado de la técnica disponible. Esto es fundamental para determinar si la presente invención resulta obvia o no, por lo que el examinador debe ubicarse en dicho momento, sin tener en cuenta lo ya revelado por la presente invención.

Ahora bien, el párrafo [0083] de D4 sugiere que la cisteína, metionina y triptófano pueden oxidarse fácilmente. Esto, sin embargo, no revela el efecto antioxidante de la metionina en estos aminoácidos. Además, este argumento no está relacionado con la reivindicación relacionada con péptidos gástrica insulina y Sar161271.

En consecuencia, este mecanismo hipotético no es una manera que conduzca a una persona medianamente versada en la materia de D3, a una formulación que contenga metionina.

Por lo tanto se puede concluir que la presente invención cumple con el requerimiento de nivel inventivo, por cuanto no puede ser derivada de manera obvia, por una persona del oficio normalmente versada en la materia, a partir de las enseñanzas de D3 y D4. Por lo tanto, se solicita atentamente otorgar el privilegio de patente solicitado.

3.2 Conclusión

Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación de los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia, la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **“PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA”**, a favor de **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**, por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

4. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.
- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5. PETICIÓN

Solicito a su despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. **78521** del 19 de diciembre de 2014 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocatoria, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **“PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA”**.

19

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

6. **PRUEBAS**

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **12 001866** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para la invención titulada “**PREPARACIONES INSULÍNICAS QUE COMPRENDEN METIONINA**” a favor de **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**.

7. **NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE**

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH
Brünnigstraße 50,
65929 Frankfurt
ALEMANIA

9. **NOTIFICACIONES**

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mi oficina en la **Calle 94 A No. 7 A-09**, teléfono 7560770.

Del Señor Superintendente,


Margarita Castellanos Abondano
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
Calle 94 A No. 7 A-09
Teléfono: 7560770 - 7550158

Bogotá, D.C. **27 ENE. 2015**
MCA/18
P2389
MEMORIAL RECURSO REPOSICION