

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-077069- -00011-0000

Fecha: 2014-12-01 15:44:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REOSPRESECU Folios: 10

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 12 077069

Solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional para:

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1,
UNA INSULINA Y 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. **63073** del 22 de octubre de 2014, notificada por listado desfijado el 28 de octubre de 2014.

1. LA RESOLUCION No. 63073

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. **63073** mediante la cual decide denegar la patente de invención a la solicitud radicada el día 10 de mayo de 2012, para la creación titulada: **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA”** y radicada bajo el expediente No. **12 077069**.

2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 63073

La Resolución No. **63073** establece en su artículo sexto que las reivindicaciones 1 a 6, presentadas en respuesta al Oficio No. **5997** no cumplen con el requisito de nivel inventivo.

El análisis llevado a cabo por el examinador es el siguiente:

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) D2 y D4 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D4	D2
Composición farmacéutica	Combinación (Abstract, ln. 12 – 14)	Composición farmacéutica (Pág. 2, párr. [0007])
Comprende un agonista GLP – 1 que corresponde a desPro ³⁵ exendina – 4(1 – 39) – Lys ₆ – NH ₂	Contiene agonistas GLP – 1 que puede ser el compuesto AVE0010 (Abstract, ln. 11 – 14)	Contiene un agente GLP – 1 que es exendina – 4 (Pág. 17, párr. [0089]; pág. 29, párr. [0142])
Comprende una insulina que corresponde a insulina humana Gly(A21) – Arg(B31) – Arg(B32)	Contiene insulina o análogos, específicamente insulina glargina (Abstract, ln. 13)	No se menciona
Contiene L – metionina	No se menciona	Contiene metionina (Pág. 17, párr. [0090]; pág. 29, párr. [0142] – [0143])

Como se dijo anteriormente, el documento D4 es considerado el estado de la técnica cercano a la solicitud según lo definido en la reivindicación 1, porque divulga una combinación que contiene un compuesto AVE0010 (Secuencia: HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK–NH₂) como agonista GLP – 1 e insulina glargina para la preservación y protección de las células beta pancreáticas y para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (resumen).

La diferencia entre la solicitud definida en la reivindicación 1 con respecto a lo divulgado en el documento D4, consiste en que la composición descrita en la solicitud contiene L – metionina.

El efecto que logra el incluir la presencia de metionina es incrementar la estabilidad de la composición en la solicitud.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la combinación propuesta en el documento D4 para proporcionar una composición alternativa estable para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

El documento D2 divulga una composición que contiene un agente GLP – 1, la cual contiene metionina para estabilizar dicho compuesto, donde dicha composición se encuentra a pH 4 (Pág. 17, párr. [0090]; pág. 29, párr. [0142] – [0143]).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos descritos en los documento D2 y D4, sin ningún esfuerzo, modificaría la combinación descrita en

el documento D4 que contiene los compuestos AVE0010 e insulina glargina, incorporando dentro de la composición la metionina sugerida en el documento D2 para incrementar la estabilidad de los principios activos y así obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1 de acuerdo a lo divulgado en los documentos D2 y D4, carece de Nivel Inventivo.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

El examinador también compara y analiza la reivindicación 6 de la siguiente manera:

Características esenciales	D4	D3
Combinación	Combinación (Abstract, ln. 12 – 14)	Kits multicontenedor (Pág. 60, ln. 15 – 21)
Contiene una composición con al menos una insulina de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3	Contiene insulina o análogos, preferiblemente insulina glargina (Abstract, ln. 13)	Contiene insulina en un contenedor de vidrio (Pág. 45, ln. 12 – 15, 22, 23; pág. 111, reiv. 1) donde la composición de insulina contiene metionina (Pág. 113, reiv. 26)
Contienen una composición con al menos un agonista GLP – 1 de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3	Contiene agonistas GLP – 1 seleccionados de exendina – 4 o AVE0010 (Abstract, ln. 11 – 14)	Contiene una cantidad efectiva de algún péptido o proteína (Pág. 45, ln. 12 – 14)

Como se dijo anteriormente, documento D4 es considerado el estado de la técnica más cercano al kit divulgado en la reivindicación 6, porque menciona combinaciones integradas por agonistas GLP – 1 (exendina – 4 o AVE0010) más insulina (insulina glargina) como opción terapéutica para la protección de las células β de páncreas (resumen, ln. 11 – 14).

La diferencia entre las combinaciones divulgadas en la presente solicitud con respecto a las definidas en el documento D4, radica en que las combinaciones de la solicitud al ser obtenidas de acuerdo a la reivindicación 1, contienen excipientes, específicamente metionina.

El efecto que logra el incluir la presencia de metionina en la composición es incrementar la estabilidad de las composiciones en la solicitud.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Como modificar las combinaciones divulgadas en el documento D4 para obtener combinaciones alternativas que contienen agonista GLP – 1 e insulina.

El documento D3 revela composiciones y kits multicontenedores que contienen insulina y otros péptidos/ proteínas, donde contienen metionina (Pág. 45, ln. 12 – 15, 22, 23; Pág. 60, ln. 15 – 21; pág. 111, reiv. 1; pág. 113, reiv. 26).

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos divulgados en D3 y D4, sin ningún esfuerzo modificaría las combinaciones mencionadas en el documento D4, de tal manera que se puedan configurar en los kits multicontenedores donde las composiciones contienen metionina de acuerdo a lo sugerido en el documento D3, para obtener de esta forma las combinaciones propuestas en la presente solicitud, de manera obvia o evidente. En consecuencia, la reivindicación 6 de acuerdo a lo divulgado en los documentos D3 y D4, carece de Nivel Inventivo.

Finalmente, en respuesta a los argumentos presentados en respuesta al Oficio No. 5997, el examinador afirma:

Este Despacho se permite aclarar que las características técnicas esenciales que definen una composición farmacéutica son los principios activos, los excipientes y las cantidades o proporciones porcentuales de las mismas, por otra parte el pH es un parámetro medible y depende de la concentración de la sustancia que tiene la capacidad de modificar dicho parámetro, es decir, al seleccionar una sustancia modificadora de pH con un pKa específico, se obtienen diferentes valores de pH estables. En este caso, el valor de pH propuesto se obtiene mediante la inclusión de metionina y del uso de NaOH o HCl para ajustar el pH, por lo tanto, el resultado a alcanzar consiste en que a partir de metionina y otros agentes ácido – base se obtiene un pH entre 3.5 – 4.5 de acuerdo a la reivindicación 1 y a los ejemplos presentes en la descripción. De manera que el valor de pH corresponde a un parámetro medible y no a una característica técnica esencial de la composición. Además, la solicitante menciona que las composiciones propuestas en la solicitud se consideran inventivas, porque el documento D2 menciona la presencia de metionina en composiciones que involucra formación de partículas, mas no enseña que la metionina estabilice composiciones farmacéuticas líquidas. Este Despacho aclara que al mencionar “composiciones líquidas” esta expresión se considera general porque incluye aquellas composiciones farmacéuticas que son composiciones farmacéuticas líquidas en solución y composiciones farmacéuticas líquidas heterodispersas o suspensiones, como lo menciona en

este caso el documento D2, donde la diferencia es la configuración del principio activo, pero el principio de que el agente activo interactúa con un sistema solvente es el mismo, de tal manera que la metionina se considera en el documento D2 como un agente estabilizante del péptido GLP – 1 en solución, por lo que la presencia de metionina sugerida por el documento D2 si se considera como una enseñanza válida para modificar el objeto descrito en el documento D4 y obtener la composición propuesta en la solicitud.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución No. **63073** del 22 de octubre de 2014:

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

El artículo 18 de la Decisión 486 establece:

*“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.**”*

[énfasis fuera del texto]

Por lo tanto, es posible establecer que en ausencia de enseñanzas o sugerencias que guíen a la persona del oficio normalmente versada en la materia hacia las características técnicas de la invención como es reivindicada, ésta debe ser considerada inventiva, por consistir de un resultado inesperado o sorprendente sobre lo ya conocido.

En vista de lo anterior, respetuosamente nos apartamos de la opinión del examinador, por cuanto la presente invención no puede ser considerada obvia a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica.

En primer lugar, el examinador afirma que una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos descritos en los documento D2 y D4, sin ningún esfuerzo, modificaría la combinación descrita en el documento D4 que contiene los compuestos AVE0010 e insulina glargina, incorporando dentro de la composición la metionina sugerida en el documento

D2 para incrementar la estabilidad de los principios activos y así obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

Sin embargo, dicho análisis no tiene en cuenta que el documento D4 lo que describe es un tratamiento combinado de insulina y agonistas del receptor GLP-1. Así, D4 no revela en absoluto una composición farmacéutica que comprenda dichos ingredientes activos. En el párrafo que hace referencia a los “*Materiales*” de la página 173, el documento D4 revela que la insulina y los agonistas del receptor GLP-1 fueron adquiridos separadamente de Sanofi Aventis. Por lo tanto, este documento no describe cómo producir una composición líquida estable que contenga ambos ingredientes activos.

Consecuentemente, no se puede esperar que una persona del oficio normalmente versada obtenga de manera obvia una composición líquida que contenga dichos componentes, cuando D4 no revela detalles sobre una composición en absoluto. En particular, no existen sugerencias o guías sobre el valor de pH o aditivos estabilizantes.

En contraste al documento D4, la presente invención provee por primera vez una composición líquida y estable durante el almacenamiento, que comprende insulina y un agonista de GLP-1, como se recita en la reivindicación 1.

Por su parte, tal como señala el examinador, el documento D2 describe una composición farmacéutica que comprende un agonista de GLP-1, pero no enseña su combinación con un análogo de insulina. De otro lado, D2 solamente enseña el uso de metionina como agente estabilizante para una composición que comprende un agonista de GLP-1. La persona del oficio normalmente versada en la materia puede determinar que D2 describe exclusivamente una formulación de partículas de manera que no se entiende cómo dicha persona pudiera haber asumido que la metionina también funcionaría como estabilizante en formulaciones líquidas. La persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que la forma de presentación de una composición farmacéutica determinará los adyuvantes y aditivos que permitan la correcta entrega de los componentes activos y que la simple extrapolación de una enseñanza para una forma de presentación no es suficiente, por cuanto se trata de estados de la materia con propiedades e interacciones diferentes.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, no nos encontramos de acuerdo en que una persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a combinar las enseñanzas de los

documentos D2 y D4 y mucho menos a llegar de manera obvia a la presente invención, en vista de una combinación eventual de dichos documentos.

Aún si la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiese combinado las enseñanzas de los documentos D2 y D4, no hubiese llegado de manera obvia a la composición como se reivindica en la presente invención. En particular, para el tratamiento de combinación de D4, el agonista de GLP-1 y el análogo de insulina se adquieren de manera separada y luego son empleados directamente. Igualmente, aún si en vista de las enseñanzas de D2, la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiese considerado estabilizar el agonista de GLP-1 con metionina, aún tendría dos composiciones separadas: una composición en partículas que comprendería el agonista de GLP-1 (estabilizado con metionina) y otra composición que comprendería el análogo de insulina. Lo anterior, por cuanto como se indicó:

- D4 no enseña una composición farmacéutica en absoluto
- D4 enseña la adquisición del agonista de GLP-1 y el análogo de insulina por separado
- D2 sólo enseña la aplicación de metionina como agente estabilizante para el agonista de GLP-1 para una formulación de partículas y no para una composición líquida que comprende tanto el agonista de GLP-1 con una insulina

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, en vista de la combinación de las enseñanzas de D2 y D4 se vería motivada a obtener dos composiciones por separado y no a mezclarlas y almacenarlas, como una única composición farmacéutica.

Antes de la fecha de prioridad de la presente invención (13 de noviembre de 2009), los agonistas de GLP-1 y los análogos de insulina siempre se almacenaban de manera separada y eran combinados al momento de ser usados. La presente invención describe por primera vez cómo proveer ambos ingredientes activos en una composición común que es estable durante el almacenamiento. Esto se logra con el agente estabilizante de metionina específico, el cual sorprendentemente no sólo estabiliza el agonista de GLP-1 sino también el análogo de insulina. Esto no fue enseñado en el arte previo. Adicionalmente, los inventores de la presente invención encontraron que el pH de la composición líquida de conformidad con la presente invención debe mantenerse en el rango de 3,5 a 4,5 con el fin de asegurar una alta estabilidad física y química.

Tal como se indicó en respuesta al Oficio No. 5997, aunque los valores de pH se consiguen empleando determinadas cantidades de ácido o base, es una característica técnica bien definida y lo más importante, mensurable. De esta manera, es posible diferenciar a una sustancia o a una

composición de otra a partir de su pH, lo que además le otorgará otras características funcionales, dependiendo de sus componentes.

Así, es posible establecer que el pH de una composición es una característica técnica clara y perfectamente diferenciable, es decir, sin duda. Una composición líquida con un valor de pH entre 3,5 y 4,5 claramente difiere de una composición líquida con un rango diferente de pH. La persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que la estabilidad de los diferentes componentes en una composición variará dependiendo del valor de pH. De manera especial, para el agonista de GLP-1 y la insulina, como se define en la composición de la reivindicación 1, se ha encontrado que un pH en el rango de 3,5 y 4,5 es particularmente adecuado en combinación con la metionina como agente estabilizante. En este sentido, es relevante indicar que los ejemplos de la descripción demuestran el efecto técnico inesperado de la presente solicitud. Particularmente, las figuras 1 a 3 de la presente invención muestran que las formulaciones que contienen metionina tienen la menor cantidad de impurezas después de un mes de almacenamiento. Especialmente, la figura 3 muestra las impurezas de insulina. Tal como se indicó arriba, la insulina contenida en las composiciones de la invención no incluye residuo alguno de metionina en la cadena de polipéptido. Sin embargo, se puede observar que para dicha insulina específica se producen menos impurezas después del almacenamiento, en composiciones que contienen metionina respecto a las composiciones sin metionina. Por ejemplo, la Formulación No. 9 que contiene metionina, resulta ser más estable que la Formulación No. 6 que no contiene metionina, teniendo ambas formulaciones la misma composición. Esto también se aplica para la Formulación No. 8 (con metionina) en comparación con la Formulación No. 5 (sin metionina) o la Formulación No. 13 (con metionina) en comparación con la Formulación No. 12 (sin metionina).

Los datos comparativos también demuestran que la adición de metionina causa una integridad química mejorada de la composición sin tener efectos negativos sobre la estabilidad física. En la prueba de THT (párrafos 3.1.1 y 5 de la descripción) se puede observar que la metionina no tiene influencia sobre la tendencia a formar fibrillas en contraste con otros agentes estabilizantes tales como buffer de acetato o polisorbato 20. La adición de metionina, por lo tanto no conduce a una inestabilidad física como es el caso con otros agentes estabilizantes.

Por lo tanto, la presente invención proporciona por primera vez, una composición líquida que contiene el agonista de GLP-1 AVE0010 e la insulina glargina, con una alta estabilidad física y química. El aumento de la estabilidad se logró a un pH en el intervalo de 3,5 a 4,5 mediante la adición de metionina. Esto no podría haberse esperado a partir de la técnica anterior. La única

composición que contiene metionina en los ejemplos en D2 tiene un pH de 6,04 (ver D2, Ejemplo 1). Los ejemplos específicos para una composición líquida con metionina no se encuentran en dicho documento.

Finalmente, dado que el kit de partes de la presente invención está compuesto por composiciones de la presente invención, las cuales, como se ha demostrado, son inventivas, también el kit de partes que las contiene resulta inventivo.

En vista de lo anterior, la persona del oficio normalmente versada en la materia no encuentra enseñanzas o sugerencias claras en el estado de la técnica que le lleven de manera obvia a la invención de la presente solicitud.

3.2 Conclusión

Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación del artículo 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 **“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y 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 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. **63073** del 22 de octubre de 2014 en cuanto a la denegación del privilegio de patente de invención.

2. Que como consecuencia de la revocatoria, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA"**.

6. **PRUEBAS**

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **12 077069** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para la invención titulada **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN AGONISTA DE GLP-1, UNA INSULINA Y METIONINA"** a favor de **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**.

7. **NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE**

SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH.

Brüningstrasse 50

65929 Frankfurt

ALEMANIA

8. **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

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Teléfono: 756 0770

P2486

MEMORIAL RECURSO REPOSICION

Bogotá, D.C.

MCA/

01 DIC. 2015