

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

EI 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 31 de julio de 2007, con el N° 07-078139-00000-0000, por la sociedad N.V. ORGANON, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "CONJUGADOS DE UN POLIPÉPTIDO Y UN OLIGOSACÁRIDO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2006/050551 del 31 de enero de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 587 del 18 de enero de 2008, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 10664 y notificado por fijación en lista el 20 de junio de 2012 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 visibles a folios 199 a 211 del cuaderno administrativo, 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° 07-078139-00006-0000 del 13 de septiembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 9 (Fls. 260 a 262) que remplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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 9 contenidas en los folios 260 a 262, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema técnico planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar conjugados de proteína que tengan propiedades farmacocinéticas mejoradas. El objeto de la invención se refiere a conjugados de proteína con pentasacáridos sulfatados que poseen

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

mejores propiedades farmacocinéticas con respecto al polipéptido sin conjugar.

6.2. Determinación del estado de la técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad invocada, es decir, el 01 de febrero de 2005.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	D DRUG DELIVERY REVIEWS, 1999 NETHERLANDS, vol 35, N° 2-3, Pág. 289-306.	Site-specific insulin conjugates with enhanced stability and extended action profile.	1999
D4	JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, BLACKWELL PUBLISHING OXFORD, 2003, vol 1, N° 9, Pág. 1945-1954.	Antithrombotic properties of a direct thrombin inhibitor with a prolonged half-life and AT-mediated factor XA inhibitory activity.	Septiembre/2003
D5	BIOCONJUGATE CHEMISTRY, 1998, vol. 9, N° 2, Pág. 176-183.	Extending insulin action in vivo by conjugation to carboxymethyl dextran.	Marzo 1998
D6	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD GB, 1999, vol. 9 N° 14, Pág. 2013-2018.	Design and synthesis of a novel synthetic NAPAP-penta-saccharide conjugate displaying a dual antithrombotic action.	19/Julio/1999
D7	ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2002, vol. 54, Pág. 505-530	Effects of PEG conjugation on insulin properties.	2002
D8	US6486129B1	Antithrombotic compounds	26/Noviembre/2002

El documento D3 divulga un conjugado de Insulina monoglicosilada (Pág. 293, fig. 1).

El documento D4 divulga un incremento del tiempo de vida media de una molécula de un inhibidor de trombina al conjugarla con el pentasacárido usado en la presente solicitud (Pág. 1945, Resumen, figuras 1-3, tablas 1-5).

El documento D5 divulga un conjugado de Insulina con carboximetil dextrano (CMD) el cual

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

incrementa el tiempo de vida media comparado con la insulina sin conjuguar (Pág. 176, Resumen).

El documento D6 divulga un conjugado de NAPAD con un pentasacárido, el cual tiene un tiempo de vida media incrementado con respecto a NAPAD solo. (Pág. 2013, Resumen, Pág. 2014, fig. 1).

El documento D7 divulga un conjugado de Insulina con polietilenglicol (PEG) el cual incrementa el tiempo de vida media, y aumenta la resistencia al ataque proteolítico comparado con la insulina sin conjuguar (Pág. 506, 2da columna, Pág. 525, 2da columna).

El documento D8¹ divulga un compuesto de fórmula 1, el cual es utilizado como agente antitrombótico (Resumen y Compuestos IV, V y VI).

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 el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un conjugado de insulina y un oligosacárido caracterizado porque la insulina es conjugada con al menos un residuo espaciador oligosacárido que tiene la estructura (II)"* (Fl. 260).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 1 a 9, y las reveladas en conjunto en los documentos D3 y D4, D5 y D6 o bien, D7 y D8, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D3 y D4)

Características esenciales	D3	D4
Conjugado que comprende:	Conjugado que comprende:	Conjugado que comprende:
Insulina	Insulina	Compuesto inhibidor de trombina (Pág. 1945, abstract, figuras 1-3, tablas 1-5)
Y un residuo espaciador oligosacárido que tiene la siguiente estructura (II):	p-succinamidofenil-glucopiranos (SAPG), p-succinamidofenil-	Pentasacárido y espaciador.

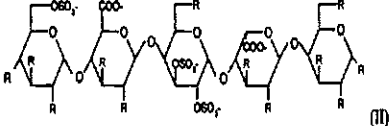
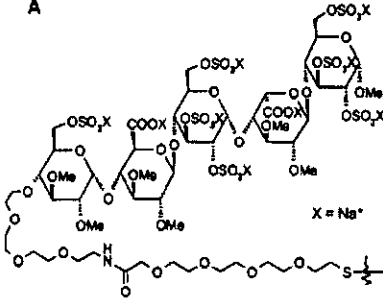
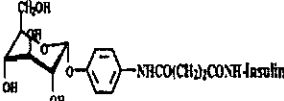
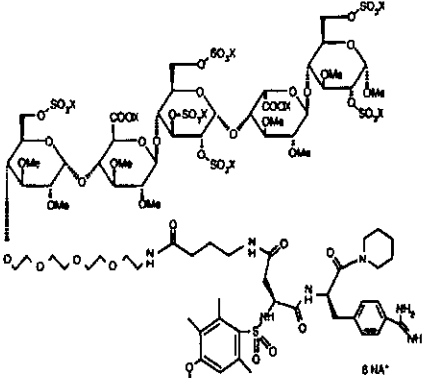
¹ [http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20021126&CC=US&NR=6486129B1&KC=B1)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20021126&CC=US&NR=6486129B1&KC=B1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

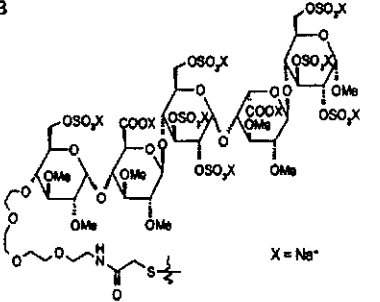
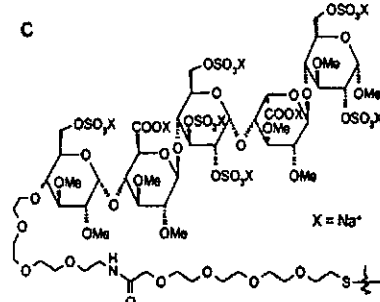
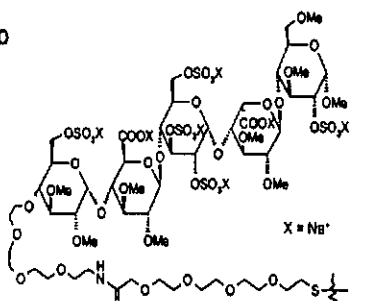
Rad. PCT/07-78139

Características esenciales	D3	D4
 (II) Donde: R= OSO₃ o alcoxi (1-8C) o un residuo de enlace inactivo farmacológicamente que corresponde al menos a un elemento (CH₂CH₂O). Específicamente el residuo espaciador oligosacárido se selecciona de: A  X = Na⁺	 (Pág. 293, fig. 1)	 8 HA⁺

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

Características esenciales	D3	D4
B  X = Na⁺ C  X = Na⁺ D  X = Na⁺		

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 a 9 porque divulga un conjugado de Insulina monoglicosilada (Pág. 293, fig. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el conjugado divulgado en el documento D3, consiste en que el oligosacárido utilizado es un pentasacárido y no un monosacárido como se muestra en la tabla anterior.

El efecto que logra el incluir esta característica es que se incrementa el tiempo de vida media de la insulina en plasma, conservando su actividad farmacológica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el conjugado conocido en D3 para incrementar el tiempo de vida media de la insulina en plasma,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

conservando su actividad farmacológica."

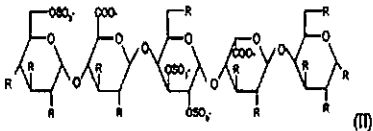
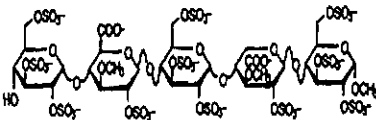
Sin embargo, la utilización de pentasacáridos para incrementar el tiempo de vida media ya está divulgada en el documento D4, el cual se refiere al incremento del tiempo de vida media de una molécula de un inhibidor de trombina al conjugarla con el pentasacárido usado en la presente solicitud (Pág. 1945, abstract, figuras 1-3, tablas 1-5).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir esta característica de D4 en la insulina divulgada en el documento D3 es decir, conjugar la molécula de insulina ya no con un monosacárido sino con un pentasacárido, esperando conseguir un incremento considerable en el tiempo de vida media y además conservando su actividad farmacológica, por lo cual se considera obvio.

Así las cosas, las reivindicaciones 1 a 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Tabla 2

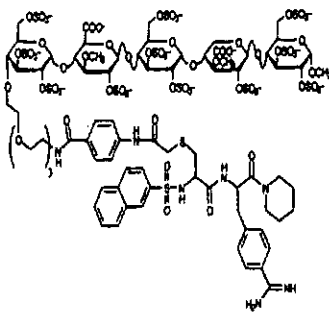
Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D5 y D6)

Características esenciales	D5	D6
Conjugado que comprende:	Conjugado que comprende:	Conjugado que comprende:
Insulina	Insulina	N-(2-naftalenesulfonil)-glicil-D-4-aminofenil-alanil-piperidina (NAPAD) (Pág. 2013, Resumen, Pág. 2014, fig. 1)
Y un residuo espaciador oligosacárido que tiene la siguiente estructura (II):  Donde: R= OSO ₃ ⁻ o alcoxi (1-8C) o un residuo	Carboximetil dextrano (CMD) (Pág. 176, Resumen, figuras 2-6)	Pentasacárido y espaciador. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

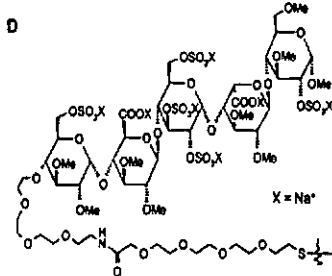
Rad. PCT/07-78139

Características esenciales	D5	D6
de enlace inactivo farmacológicamente que corresponde al menos a un elemento (CH₂CH₂O). Específicamente el residuo espaciador oligosacárido se selecciona de: A B C		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

Características esenciales	D5	D6
D		

El documento D5 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 a 9 porque divulga un conjugado de insulina con carboximetil dextrano (CMD) el cual incrementa el tiempo de vida media comparado con la insulina sin conjugar (Pág. 176, Resumen, figuras 2-6).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el conjugado divulgado en el documento D5 consiste en que se realiza la conjugación con un pentasacárido y no con un dextrano.

El efecto que logra el incluir esta característica es que se incrementa el tiempo de vida media de la insulina en plasma, conservando su actividad farmacológica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el conjugado conocido en el documento D5 para incrementar el tiempo de vida media de la insulina en plasma, conservando su actividad farmacológica.”

Sin embargo, la utilización de un pentasacárido para incrementar el tiempo de vida media ya está divulgado en el documento D6, el cual se refiere al incremento del tiempo de vida media de una molécula de N-(2-naftalenesulfonyl)-glicil-D-4-aminofenil-alanil-piperidina (NAPAD) al conjugarla con el pentasacárido usado en la presente solicitud (Pág. 2013, Resumen, Pág. 2014, fig. 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir esta característica del documento D6 en la insulina del documento D5 es decir, conjugar la molécula de insulina ya no con un dextrano sino con el pentasacárido del documento D6 esperando conseguir un incremento del tiempo de vida media y además conservando su actividad farmacológica, por lo cual se considera obvio.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

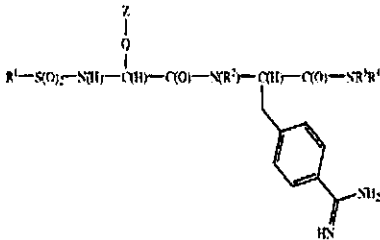
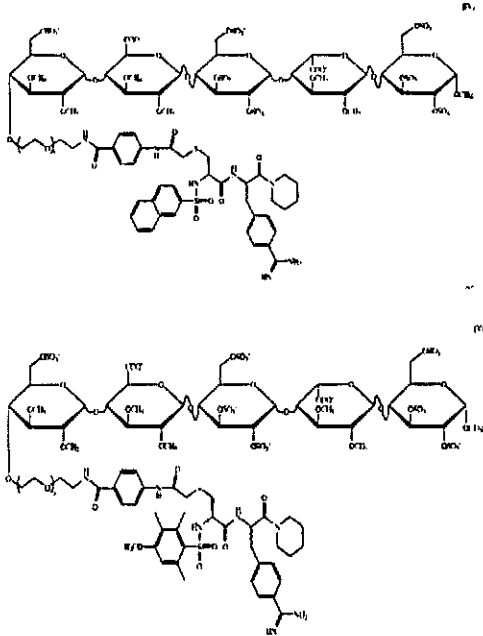
REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

Tabla 3

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica (D7 y D8)

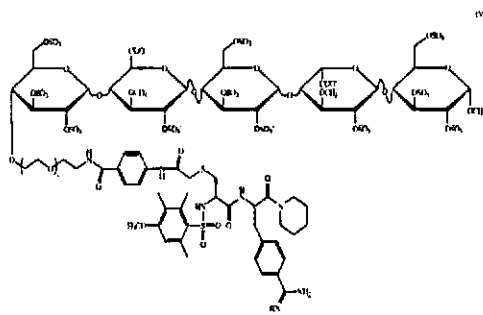
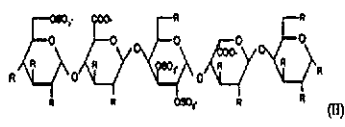
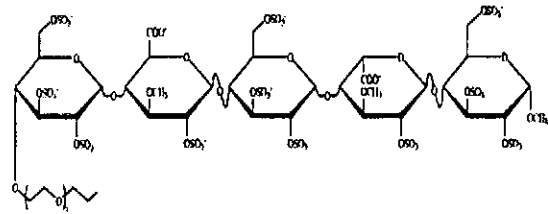
Características esenciales	D7	D8
Conjugado que comprende:	Conjugado que comprende:	Conjugado que comprende:
Insulina	Insulina conugar (Pág. 506, 2da columna, Pág. 525, 2da columna)	Una molécula de un agente antitrombotico:  Por ejemplo: compuesto IV, V y VI 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890

Por la cual se deniega una patente de invención

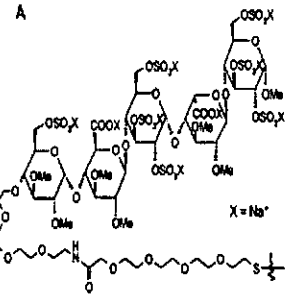
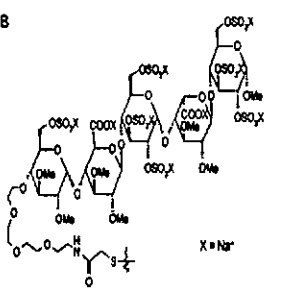
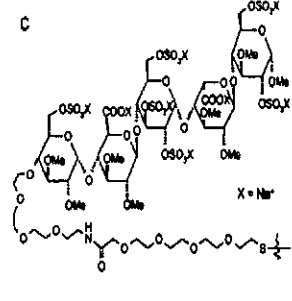
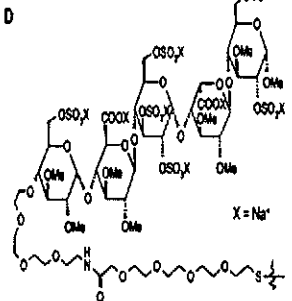
Rad. PCT/07-78139

		
Y un residuo espaciador oligosacárido que tiene la siguiente estructura (II):  Donde: R= OSO₃⁻ o alcoxi (1-8C) o un residuo de enlace inactivo farmacológicamente que corresponde al menos a un elemento (CH₂CH₂O). Específicamente el residuo espaciador oligosacárido se selecciona de:	Polietilenglicol (PEG)	Pentasacárido y espaciador. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

A  $X = Na^+$ B  $X = Na^+$ C  $X = Na^+$ D  $X = Na^+$		
--	--	--

El documento D7 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1 a 9 porque divulga un conjugado de insulina con polietilenglicol (PEG) el cual incrementa el tiempo de vida media, y aumenta la resistencia al ataque proteolítico comparado con la insulina sin conjugar (Pág. 506, 2da columna, Pág. 525, 2da columna).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el conjugado del documento D7 consiste en que se realiza la conjugación con una molécula de pentasacárido y no con una molécula de PEG.

El efecto que logra el incluir esta característica es que se incrementa el tiempo de vida media de la insulina en plasma, conservando su actividad farmacológica.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el conjugado conocido en el documento D7 para incrementar el tiempo de vida media de la insulina en plasma, conservando su actividad farmacológica."

Sin embargo, la utilización de un pentasacárido para incrementar el tiempo de vida media ya está divulgada en el documento D8 el cual se refiere al incremento del tiempo de vida media de una molécula de NAPAD al conjugarla con el pentasacárido usado en la presente solicitud (compuestos IV, V y VI).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir esta característica del documento D8 en la insulina divulgada en el documento D7 es decir, conjugar la molécula de insulina ya no con PEG sino con el pentasacárido divulgado en el documento D8 esperando conseguir un incremento del tiempo de vida media y además conservando su actividad farmacológica, por lo cual se considera obvio.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 a 9 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

En referencia al argumento del solicitante, según el cual el nivel inventivo de la presente solicitud reside en el hecho de que encontraron que los oligosacáridos sulfatados tienen una sorprendente afinidad por el inhibidor ATII, por lo que puede ser usado para incrementar la vida media en plasma del polipéptido sin que hayan riesgos asociados a sangrado, y que en una modalidad de la presente invención el conjugado oligosacárido-polipéptido tiene un nivel de plasma circulante de $\leq 50\text{nM}$, lo cual es insignificante para lograr observar actividad anticoagulante mediada por ATII del oligosacárido, se aclara que en cada una de las anterioridades citadas, D4, D6 o D8, de forma independiente se divulga la conjugación de diferentes moléculas con un pentasacárido sulfatado del tipo de los de la presente invención y el hecho de que la actividad no haya sido divulgada no implica que ésta no fuera inherente al polipéptido. Y en cuanto a la insignificante actividad anticoagulante mediada por ATII del oligosacárido que no se divulga en las anterioridades, es pertinente señalar que la persona del oficio normalmente versada en la materia esperaría que al realizar la conjugación con moléculas como la insulina, permanezca la actividad anticoagulante en niveles insignificantes, tal y como se logra en la determinación del efecto que divulga la solicitud, y por lo tanto se mantenga bajo control. De manera que el nivel de actividad del oligosacárido en el conjugado de la solicitud estudiada no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia, a la luz de lo enseñado de forma independiente en cualquiera de los documentos D4, D6 o D8.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 63890

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-78139

RESUELVE:

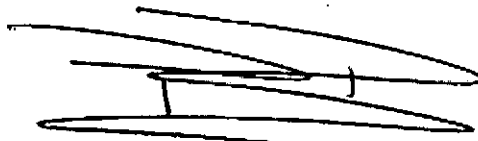
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "CONJUGADOS DE UN POLIPÉPTIDO Y UN OLIGOSACÁRIDO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de N.V. ORGANON, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole 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 29 Oct 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora

Luz Clemencia de Páez

cavelier@cavelier.com

Elaboró: Ximena Isabel Andrade Hermoso ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Carlos Daniel Lemus Giraldo ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓