

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

Por la cual se deniega una Patente de Invención

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 10 de mayo de 2012, con el N° 12077071, por SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE EL AGONISTA DE GLP-1 ‘DES-PRO36EXENDIN-4(1-39)LIS6NH2’ Y METIONINA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2010/067249 del 11 de noviembre de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 654 del 16 de octubre de 2012, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 5895, notificado por fijación en lista el 24 de mayo de 2016, se requirió al 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 el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 12077071 el 22 de agosto de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo.

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*”

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

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 en el presente caso, no obstante las respuestas del interesado a las notificaciones formuladas en virtud del mencionado artículo 45, subsisten los impedimentos para la concesión. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

SÉPTIMO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 8 incluidas en el radicado bajo el N° 12-077071-00015-0000 del 22 de febrero de 2016 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema técnico se refiere a la necesidad de proporcionar una composición estable y con alta actividad, para tratar diabetes mellitus.

Para solucionar este problema la solicitud presenta una composición que contiene el inhibidor GLP-1 exendina y no está estabilizada con histidina sino con metionina.

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 13 de Noviembre de 2009.

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
D1	WO2004035623	"Stabilized exendin-4 compounds"	29 de Abril de 2004
D5	WO9856418	"Stabilized antibody formulation"	17 de diciembre de 1998

El documento D1¹ proporciona nuevos péptidos terapéuticos, es decir, nuevos compuestos de exendina-4, composiciones farmacéuticas y su uso (resumen).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004035623 &KC=&FT=E&locale=en_EP

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

El documento D5² divulga una formulación farmacéutica acuosa estable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo no sometido a liofilización anterior, un tampón que mantiene el pH en el intervalo de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 6,0, un surfactante y un poliol (resumen).

Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma 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"*.

La reivindicación 1 se refiere a: *"Una composición líquida que comprende aun agonista de GLP-1 y/o una sal farmacológicamente tolerable del mismo y, opcionalmente, al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición comprende metionina en una cantidad que varía de 0,5 mg/ml a 20 mg/ml, en donde el agonista de GLP-1 es desPro³⁶exendin-4(1-39)-Lis₆-NH₂, presente en una cantidad que varía de 0,01 mg/ml y 1,5 mg/ml y en donde la composición está libre de histidina."* (Pág. 6 del radicado 12-077071-00015-0000).

Comparación con el estado de la técnica:

²http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9856418&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

Tabla 1

Características esenciales	D1	D5
Reiv 1		
Composición líquida comprende el péptido:	Composición líquida comprende el péptido:	Composición líquida comprende polipéptidos
Des-Pro ³⁶ exendin-4(1-39)-Lis ₆ -NH ₂	Des-Pro ³⁶ exendin-4(1-39)-Lis ₆ -NH ₂ (Pág. 31, ej. 2 y Pág. 57, Figura 9, compuesto 1)	anticuerpos
0,01 a 1,5 mg/ml	0,05 a 2,5 mg/ml (Pág. 20, línea 5)	40 mg/ml (Pág. 40, líneas 33 a 36 y Pág. 45, líneas 14 a 17)
metionina	metionina	metionina
0,5 a 20 mg/ml	20 mM (Pág. 20, línea 3)	(Pág. 23, línea 13)
sin histidina	con histidina (Pág. 20, línea 2)	sin histidina (Pág. 28, Pág. 40, Ej. 2 y Pág. 43)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una composición líquida que comprende el péptido: Des-Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lis₆-NH₂ (Pág. 31, ej. 2 y Pág. 57, Figura 9, compuesto 1) en cantidad de 0,05 a 2,5 mg/ml (Pág. 20, línea 5), metionina en cantidad de 20 mM (Pág. 20, línea 3) y contiene histidina (Pág. 20, línea 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y la composición divulgada en el documento D1 consiste en que no contiene histidina.

No hay evidencia de que el retirar la histidina proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba la del documento D1.

En este orden de ideas, la descripción de la solicitud presenta que en la composición adicionada con metionina se reduce el porcentaje de metionina oxidada (Ej. 1 y Pág. 16); la actividad biológica de la exendina es más alta (Pág. 16); la proporción de proteínas de alto peso molecular es menor (Pág. 17) y la proporción de impurezas totales es menor (Pág. 17).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar la composición conocida en documento D1 para tratar la diabetes, para proporcionar otra composición en la que se reduce el porcentaje de metionina oxidada (Ej. 1 y Pág. 16); la actividad biológica de la exendina sea más alta (Pág. 16); la proporción de proteínas de alto peso molecular sea menor (Pág. 17); la proporción de impurezas totales sea menor (Pág. 17).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

El documento D5 divulga una composición líquida que comprende péptidos en cantidad de 40 mg/ml (Pág. 40, líneas 33 a 36 y Pág. 45, líneas 14 a 17), metionina (Pág. 24, línea 13) y no contiene histidina, gracias a lo cual se aumenta la estabilidad del péptido, dado que cuando la composición contiene histidina, se hace inestable, lo cual se manifiesta porque se torna opalescente y amarilla y forma un gel opaco (Pág. 28, Pág. 40, Ej. 2, Pág. 42 y Pág. 43).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia retiraría la histidina de las composiciones que se conocen en el documento D1, tal como enseña el documento D5, logrando de esta manera una composición estable como la que se reivindica. De manera que la reivindicación 1 de la solicitud se considera obvia y, en consecuencia, no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 a 7 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo al objeto de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

El método de la reivindicación 8, para fabricar una composición, que se caracteriza porque consiste en mezclar un compuesto de las reivindicaciones precedentes con metionina y excipientes, no tiene nivel inventivo, dado que el documento D1 enseña la combinación del compuesto activo con los excipientes (Pág. 22, líneas 21 a 26) y el documento D5 enseña la combinación del compuesto activo con los demás componentes (Pág. 2, líneas 23 a 26 y reivindicación 23).

Con respecto a la objeción del solicitante según la cual “(...) el documento D5 da a conocer anticuerpos. Los anticuerpos no tienen relación alguna con los agonistas GLP-1, como por ejemplo la lixisenatida. Un posible efecto de estabilización (o posible falta de la misma) se da a conocer en D5, pero esta información no se puede aplicar a la formulación que contiene lixisenatida, como la divulgada en D1.”, esta Oficina aclara que el documento D5 sugiere la composición objeto de la solicitud porque da a conocer composiciones de anticuerpos que son estables. Ahora bien, dado que los anticuerpos son péptidos formados por aminoácidos, de la misma manera que el péptido: Des-Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lis₆-NH₂ (o lixisenatida), que caracteriza a la composición reivindicada; se entiende que las composiciones del documento D5 y de la solicitud pertenecen al mismo campo técnico, tienen el mismo tipo de componentes y logran el mismo tipo de efectos; como sucede en este caso particular. Además, D5 es el documento complementario de examen, por lo cual no se requiere que mencione todas las características de la solicitud, porque el compuesto activo ya está mencionado en el estado de la técnica más cercano; y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

este segundo documento enseña la forma de solucionar el problema técnico objetivo que es la necesidad de proporcionar composiciones alternativas y que solucionó mediante la eliminación de la histidina. Por lo cual esta Oficina conserva su punto de vista según el cual la persona normalmente versada en la materia tenía a su alcance el elaborar una composición que contiene el inhibidor GLP-1 tipo exendina-4 (es decir el péptido: Des-Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lis₆-NH₂) con metionina y sin histidina, tal como enseña el documento D5.

El solicitante considera que “De otra parte, se encontró a través de pruebas experimentales de la presente solicitud, que el uso de histidina en la formulación de lixisenatida es desventajoso cuando se administra por inyección subcutánea o intramuscular. En particular, el efecto desventajoso se puede ver en el ejemplo 2, en donde se demostró que la administración de la composición C (con histidina) provoca una reacción inflamatoria. En contraste con lo anteriormente mencionado, la composición B (sin histidina) es bien tolerada. Por consiguiente, la presente solicitud describe por primera vez que la histidina tiene efectos negativos en los pacientes cuando se administra parenteralmente y que estos efectos no deseados se pueden evitar mediante el uso de la metionina como el único estabilizador. Esto no es evidente cuando se parte de la técnica citada por el examinador.”

Se aclara al solicitante que la descripción de la solicitud presenta que la inyección subcutánea de una composición que contiene histidina y EDTA provoca una reacción inflamatoria ligera o moderada y la inyección intramuscular provoca necrosis muscular en el sitio de la inyección (Ej 2) y que la administración de una composición que no contiene histidina ni EDTA no provoca tales reacciones. Se observa que el resultado de su ensayo no depende de la ausencia de la histidina, sino de la ausencia de EDTA. Porque el estado de la técnica enseña que la administración parenteral de histidina no causa más dolor que la solución salina³. De manera que el efecto argumentado no es causado por alguna característica que haya sido mencionada en las reivindicaciones.

El solicitante infiere que “(...) el problema técnico de la presente solicitud se puede plantear de la siguiente manera: “cómo modificar la composición conocida de D1 a fin de proporcionar una composición mejorada para el tratamiento de la diabetes, evitando la inflamación cuando se administra vía parenteral”. El documento D1 da a conocer una formulación de exendina-4 que contiene histidina. D1 no describe ni

³http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_271.x/full

Pain Perception after Subcutaneous Injections of Media Containing Different Buffers. Torben Laursen, Birtha Hansen and Sanne Fisker. Medical Department M (Diabetes and Endocrinology), Aarhus Sygehus, NBG, Aarhus University Hospital, and Department of Clinical Pharmacology, University of Aarhus, Denmark. © Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 98, 218–221. Printed in Denmark.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

divulga ningún resultado que abstenga a una persona del oficio normalmente versada en la materia a inyectar una formulación que contenga histidina. Sobre la base de D1, el experto no podría buscar una formulación libre de histidina.”

Esta Oficina aclara que, dado que no hay evidencia de que la ausencia de histidina (que es la diferencia del objeto de la solicitud con el estado de la técnica más cercano), evite la inflamación, sino que este resultado se debe a la ausencia de EDTA, no es procedente formular el problema técnico objetivo como lo formula el solicitante.

El solicitante agrega que “(...) el documento D5 considera la histidina como un componente resultante de una formulación del anticuerpo a ser muy opalescente y de color amarillo. Sin embargo, D5 no da a conocer ningún resultado que indique una reacción adversa que ocurre cuando una formulación que contiene histidina se administra por vía parenteral. El problema de proporcionar un tratamiento de la diabetes que evita la inflamación en el sitio de inyección no se resuelve por medio D5.”

Esta Oficina reitera que la causa de la inflamación no es la histidina. Ahora bien, el documento D5 sugiere la composición objeto de la solicitud porque da a conocer composiciones de anticuerpos que son estables, y dado que los anticuerpos son péptidos formados por aminoácidos, de la misma manera que el péptido: Des-Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lis₆-NH₂, que caracteriza a la composición reivindicada, se entiende que las composiciones del documento D5 pertenecen al mismo campo técnico que las de la solicitud, tienen el mismo tipo de componentes y logran el mismo tipo de efectos, como en realidad sucede en este caso particular, por lo cual esta Oficina sostiene que estaba al alcance de la persona normalmente versada en la materia el estabilizar una composición que contiene el inhibidor GLP-1 tipo exendina-4 (es decir el péptido: Des-Pro³⁶exendin-4(1-39)-Lis₆-NH₂) con metionina y sin histidina, como enseña el documento D5.

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,

RESUELVE

Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 86995

Ref. Expediente N° 12077071

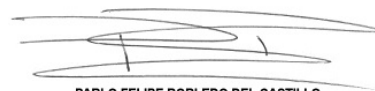
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE EL AGONISTA DE GLP-1 ‘DES-PRO36EXENDIN-4(1-39)LIS6NH2’ Y METIONINA”.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, 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., a los 16 de diciembre de 2016

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
patentessic@castellanosyco.com.co

Elaboró: OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
Revisó: JENY PAOLA VILLATE BECERRA
Revisó: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNÁNDEZ