

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

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 5 de enero de 2012, con el N° 12-001866-00000-0000, por 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 2 de julio de 2010.

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

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 8916, notificado el 01 de septiembre 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(n) 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° 12001866 el 22 de noviembre de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó aclaraciones, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Posteriormente, mediante escrito radicado bajo el N° 12001866 el 23 de noviembre de 2016, el solicitante presenta nueva(s) reivindicación(es) 1 a 17 para que sea(n) tenida(s) en cuenta al momento de realizar el examen definitivo de la solicitud. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales. (...) Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente”.

SEXTO: Que en el presente caso, no obstante la(s) respuesta(s) del interesado a la(s) notificación(es) formulada(s) en virtud del mencionado artículo 45, subsisten los impedimentos para la concesión.

SÉPTIMO: 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.*”

Que en el presente caso la(s) reivindicación(es) 1 a 17 incluida(s) en el radicado bajo el N° 12001866 del 23 de noviembre de 2016, no cumple(n) los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1 Análisis de la oposición presentada:

Argumentos de Procaps S.A

La sociedad opositora Procaps S.A. argumenta que la solicitud en estudio carece de novedad si se tienen en cuenta las enseñanzas del documento US6852694. Dicho documento divulga una composición de insulina estabilizada que comprende una mezcla de especies de insulina tales como la insulina y un análogo de insulina, las cuales 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 de insulina/análogo de insulina para proporcionar una formulación de insulina estabilizada parcialmente a partir de estabilizadores como la metionina.

Respuestas de la Solicitante

Frente a dichos documentos la solicitante presenta una modificación en 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

formulación acuosa como la reivindicada en la presente solicitud y por lo tanto debe ser reconocida la novedad frente al documento US6852694.

Respuesta del Examinador Técnico

Frente a dichos argumentos, esta Oficina encuentra que a pesar de que el documento US6852694 menciona de forma general una mezcla de especies de insulina y un estabilizador como metionina, no enseña o sugiere una formulación acuosa que comprenda los análogos de insulina de la solicitud en estudio o las demás características técnicas de la misma.

Por lo tanto, el documento presentado en la oposición no desvirtúa la novedad ni el nivel inventivo del objeto de esta solicitud, por lo cual no se considerará dentro del examen de patentabilidad y la oposición presentada se considera infundada.

7.2 Objeto de la invención

El problema técnico consiste en la necesidad de proporcionar formulaciones de insulina estables químicamente.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica acuosa que contiene una insulina, un análogo de insulina, un derivado insulínico, 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(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂, y la composición tiene un pH en el rango de pH 2,5-4,5.

7.3 Unidad de invención

La solicitante argumenta que debe considerarse que el concepto común de la solicitud, que corresponde a composiciones acuosas que comprenden un análogo de insulina seleccionado de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂ y metionina, es inventivo. Sin embargo, en el Oficio N° 8916 del 01 de septiembre de 2016, se estableció que dicho concepto común no es inventivo de acuerdo con las enseñanzas de los documentos US7476652 y US5358708 (Ver análisis de patentabilidad para la reivindicación 1).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

Por tanto, se aclara a la solicitante que la presente solicitud comprende 2 grupos inventivos definidos por las siguientes características esenciales:

1. Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden un análogo de insulina seleccionado de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂ y metionina. Reivindicaciones 1 - 9, 16 y 17 totalmente y 15 parcialmente.
2. Composiciones farmacéuticas acuosas que comprenden un análogo de insulina seleccionado de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂, metionina y un péptido-1 tipo glucagón (GLP1) o uno de sus análogos o derivados, o exendina-3 y/o -4 o uno de sus análogos derivados. Reivindicaciones 10-13 totalmente y 15 parcialmente.

7.4 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 la cual se invoca prioridad.

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
D5	US 7476652	"Acidic insulin preparations with improved stability"	13/Enero/2009
D6	US 5358708	"Stabilization of protein formulations"	25/Octubre/1994

El documento D5¹ divulga formulaciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido seleccionado de un grupo que consiste de insulina, metabolito de insulina, análogo de insulina, derivados de insulina y combinaciones de los mismos, uno o más surfactantes, preservantes, agentes de isotonicidad, amortiguadores y combinaciones de los mismos, donde las formulaciones tienen pH en el rango ácido (Resumen).

¹ <https://www.google.com.co/patents/US7476652>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

El documento D6² formulaciones que comprenden interferón, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o una interleucina, las cuales presentan tiempos de almacenamiento aumentados (Resumen).

7.5 Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Para el grupo inventivo 1

Nivel inventivo (Art 18 D486)

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, las composiciones reclamadas en la solicitud no tienen 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 aceptable del mismo en una concentración de 240 – 3000 nmol/ml y metionina en un rango de concentración de hasta 10 mg/ml, 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(A0), 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: (...):"* (Ver página 2 del radicado N°. 12001866 del 24 de noviembre de 2016).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D5 y D6 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D5	D6
Formulación farmacéutica acuosa que comprende:	Una formulación farmacéutica que comprende (Col. 11, Reivindicación 1)	Formulación acuosa (Col. 5, Ej.3)

² <https://www.google.com.co/patents/US5358708>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

240 – 3000 nmol/ml de un análogo de insulina es seleccionado del grupo que consiste de insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) e insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH ₂	Donde el análogo de insulina es insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32), (Col. 11, Reivindicación 1) donde dicha insulina esá presente en una concentración de 240 – 3000 nmol/ml (Col. 12, Reivindicación 16)	500 µg de IL-4 (Interleucina 4) (Col. 5, Ej.3)
Y hasta 10 mg/ml metionina	10-100mM de arginina o glicilglicina como amortiguadores (Col. 4, líneas 1-5)	20 mg de metionina
Donde el pH es 2.5-4.5	Que tiene un pH entre 3.5 a 4.5 (Col. 4, líneas 16-17)	pH 4.5 (Col. 5, Ej. 3)

El documento D5 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones acuosas que comprenden un análogo de insulina seleccionado de un grupo que consiste de insulina, metabolito de insulina, análogo de insulina, derivados de insulina y combinaciones de los mismos, junto a uno o más surfactantes, preservantes, agentes de isotonicidad, amortiguadores y combinaciones de los mismos, donde las formulaciones tienen pH en el rango ácido (Resumen). Donde el análogo de insulina es preferentemente insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32) o insulina humana Arg(A0), His(A8), Glu(A15), Asp(A18), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH₂ (Col. 11, Reivindicación 1) y donde dicho análogo se encuentra en una concentración de 240 – 3000 nmol/ml (Col. 12, Reivindicación 16). Adicionalmente las composiciones divulgadas en el documento D5 comprenden conservantes tales como cresol y zinc (Col. 11, Reivindicaciones 4 y 5).

La diferencia entre las composiciones definidas en la reivindicación 1 y las composiciones divulgadas en el documento D5, es que las composiciones reclamadas comprenden metionina, mientras que las composiciones divulgadas en el documento D1 comprenden amortiguadores como arginina o glicilglicina.

El efecto técnico asociado a la inclusión de metionina en composiciones acuosas que comprenden un análogo de insulina es mejorar su estabilidad después de un mes de almacenamiento a 5°C (Pág. 16, líneas 4-5).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener composiciones acuosas estables que comprenden un análogo de insulina.

Sin embargo, la inclusión de metionina en composiciones acuosas que comprenden componentes proteicos para la obtención de composiciones estables, ya está divulgada en el documento D6 que enseña composiciones acuosas que comprenden interleucina 4 recombinante y metionina (Col. 5, Ej. 3), el documento D6 establece que la adición de metionina incrementa la estabilidad después del almacenamiento de composiciones acuosas que comprenden proteínas como interferón- α -2b, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interleucina 4 (Figuras 1, 2 y 4), así como también la disminución en la formación de productos de degradación lograda por la adición de metionina en composiciones acuosas que comprenden factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Figuras 3a y 3b), por otra parte el documento D6 enseña composiciones que comprenden 2 mg/ml de metionina (Col. 5, Ej. 4). En las figuras 1, 2, 3a, 3b y 4 se evidencia que la adición de metionina incrementa la estabilidad de los componentes proteicos y a la disminución en la cantidad de productos de degradación en comparación con la adición de otros aminoácidos tales como histidina o glicina.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría metionina para mejorar la estabilidad, en concentraciones de acuerdo a lo enseñado en el documento D6 en las composiciones acuosas divulgadas en el documento D5 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 – 9 y 15-17 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 2 – 9 y 15-17 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

El solicitante señala con respecto al documento D5 “(...) *el documento D5 no contiene enseñanza alguna acerca de formulaciones que comprendan metionina como estabilizador*”.

Frente a dicho argumento esta Oficina se permite aclarar que, si bien el documento D5 no menciona de manera específica la metionina, sí menciona aminoácidos como arginina o glicilglicina como reguladores de pH (Col. 4, líneas 1-5). Por otra parte, el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

efecto técnico asociado a la presencia de metionina, fue reconocida en el examen de patentabilidad realizado. Sin embargo, en dicho examen se encontró que el documento D6 enseña el efecto en la estabilidad dado por la adición de metionina a composiciones acuosas que comprenden proteínas como interferón- α -2b, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interleucina 4 (Figuras 1, 2 y 4).

En cuanto el documento D6 el solicitante menciona que *“el documento D6 no hace referencia alguna a la insulina o a los análogos de la insulina”*.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que si bien el documento D6 no se refiere a composiciones de insulina o sus análogos, este documento sí enseña el efecto sobre la estabilidad logrado por la adición de metionina en concentraciones de 2mg/ml, a composiciones acuosas de componentes proteicos mucho más complejos que la insulina desde el punto estructural y funcional. Los ejemplos proporcionados por el documento D6 indican que la adición de metionina incrementa la estabilidad después del almacenamiento de composiciones acuosas que comprenden proteínas como interferón- α -2b, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interleucina 4 (Figuras 1, 2 y 4), así como también que se da una disminución en la formación de productos de degradación cuando se adiciona metionina a composiciones acuosas que comprenden factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Figuras 3a y 3b).

Por otra parte, el solicitante se refiere al documento D4, señalando que: *“(…) los documentos del arte previo explican el efecto estabilizador de la metionina como resultado de un efecto antioxidante sobre los residuos de metionina que conforman la cadena proteica (véase, por ejemplo, el párrafo 14 del documento D4: WO2008/133908). En contraste, en la presente invención se encontró que sorprendentemente la adición del amino ácido metionina a las formulaciones de análogos de insulina y derivados insulínicos con un pH de entre 3,5 a 4 (ver ejemplos) resulta en una estabilidad mejorada de estas proteínas (página 5, líneas 7 a 9 de la descripción), es decir, que la metionina tienen un efecto estabilizador sobre las formulaciones de análogos de insulina y derivados insulínicos”*.

Frente a este argumento, esta Oficina se permite aclarar que el documento D4 no hace parte del estado de la técnica considerado relevante para el estudio de los requisitos de patentabilidad de la materia reclamada. Por otra parte, se reitera a la solicitante que el efecto estabilizador de la metionina en composiciones acuosas que comprenden proteínas, se encuentra divulgado en el documento D6, por lo que no se considera de ninguna forma sorprendente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

A continuación, el solicitante hace un recuento de los diferentes resultados encontrados en estudios de estabilidad de composiciones acuosas que comprenden análogos de insulina y metionina, indicando que la adición de metionina a composiciones acuosas que comprenden Glargina o SAR161271, los cuales demuestran la estabilidad de la coloración de las composiciones y la ausencia de impurezas en las mismas. Por otra parte, el solicitante señala que los análogos de insulina Glargina y SAR no contienen residuos de metionina en sus secuencias de aminoácidos, por lo que el efecto estabilizador encontrado no puede ser explicado a través de la estabilización oxidativa.

En cuanto a este argumento, esta oficina se permite aclarar que si bien los resultados señalados por la solicitante fueron tenidos en cuenta al momento de realizar el análisis de patentabilidad de la solicitud, no proporcionan nivel inventivo a la materia reclamada, dado que el documento D6 enseña estudios en los que se evidencia el efecto estabilizador de la metionina (en concentraciones de hasta 2 mg/ml), sobre composiciones acuosas de proteínas, particularmente factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, interferón e interleucina 4 (Col. 4-5, Ej. 1-4). En dichos estudios se evaluó la estabilidad de composiciones a las que se adicionó metionina, en comparación con histidina o glicina, y se determinó la presencia de productos de degradación, en todos los estudios realizados la metionina mostró resultados superiores (Figs. 1, 2, 3a, 3b y 4). Es importante señalar que en este documento no se hace referencia alguna a la capacidad antioxidante de la metionina para dar explicación a los resultados encontrados. De esta forma, sería evidente que la adición de metionina presenta un efecto en la estabilización de composiciones acuosas de proteínas, por lo que el efecto señalado por el solicitante es esperable.

OCTAVO: Que de acuerdo con el objeto de la solicitud, el título quedará de la siguiente manera: “FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ACUOSAS DE INSULINA QUE COMPRENDEN METIONINA”.

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

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por PROCAPS S.A de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

Página 9 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 88560

Ref. Expediente N° 12001866

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ACUOSAS DE INSULINA QUE COMPRENDEN METIONINA”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH., y en calidad de Opositor a PROCAPS S.A, advirtiéndoles 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 21 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

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ
negocios@optimun.com.co

Elaboró: RUTH ANDREA RODRIGUEZ
Revisó: DAYRON ALEXANDER RAMIREZ REYES
Revisó: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNÁNDEZ