

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 88560 del 21 de Diciembre de 2016, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIONES FARMACÉUTICAS ACUOSAS DE INSULINA QUE COMPRENDEN METIONINA”, con fundamento en los artículos 18 y 25 de la Decisión 486, al estimar que la materia de las reivindicaciones 1 a 17 no cumplen con los requisitos de nivel inventivo y de unidad de invención.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 04 de Febrero de 2017 con el número NC2017/0001059 encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primer lugar, la sociedad recurrente sostiene que la solicitud no resulta obvia a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica y por lo tanto, cumple con los requisitos de cada uno de los artículos en cuestión.

En relación con el requisito de unidad de invención la sociedad recurrente manifiesta que: *“(…) se hace notar que la objeción se basa en que no se reconoce el nivel inventivo del concepto común de la solicitud, el cual 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, a la luz de las enseñanzas de los documentos D5 y D6. Por lo tanto, se procede en el presente recurso a presentar argumentos dirigidos a destacar el nivel inventivo de la materia inventiva de la solicitud que se refiere 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”.*

En cuanto a la determinación de la diferencia entre la materia reivindicada y las enseñanzas del documento D5, la sociedad recurrente señala que coincide con la Superintendencia de Industria y Comercio en que las composiciones comprenden metionina. Además señala que: *“(…) la presente invención demuestra sorprendentemente que 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 química 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, el cual no puede ser atribuido a una efecto antioxidativo sobre los residuos de metionina de la secuencia de aminoácidos, puestos que dichas proteínas no contienen residuos de metionina en sus secuencias. Dicho efecto estabilizador es por lo tanto inventivo a la luz de los documentos D5 y D6, y solo sería obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia*



Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

realizando un análisis retrospectivo de los resultados divulgados en la presente solicitud”.

La sociedad recurrente sostiene que una diferencia significativa entre las proteínas descritas en el documento D6 y los análogos de insulina de la reivindicación 1 es la presencia de residuos de metionina. Los análogos de insulina de la reivindicación 1 no contienen residuos de metionina (M) en su secuencia de aminoácidos y se refiere a las Fórmulas I y II divulgadas en la descripción de la solicitud.

A continuación, la sociedad recurrente sostiene que las moléculas del documento D6: interleucina -4, GM-CSF e interferón- α -2b contienen varios residuos de metionina en sus secuencias de aminoácidos que las hacen susceptibles a procesos de oxidación.

La sociedad recurrente anexa al recurso copia de las secuencias de aminoácidos de GM-CSF, interferón- α -2B e interleucina 4, como se encuentran depositadas en la base de datos del GenBank bajo los códigos de acceso: AAA52578.1 (GM-CSF), AAP20099.1 (Interferón- α -2B) y AAA59149.1 (interleucina 4) y resalta las posiciones en las que se encuentran los residuos de metionina dentro de las precitadas secuencias. Posteriormente, la sociedad recurrente se refiere al hecho de que en el documento D6 sí se hace referencia a la capacidad antioxidante de la metionina para dar explicación a los resultados encontrados.

La sociedad recurrente sostiene que la persona del oficio normalmente versada en la materia tendría una expectativa razonable de que la adición de metionina a una formulación de proteína evitaría los procesos oxidativos en la proteína, puesto que el arte previo enseñado en D4 (WO2008/133908) menciona que la metionina puede ser un antioxidante. Por lo tanto, para la recurrente el documento D4 sí es relevante porque enseña el modo de acción de la metionina.

La sociedad recurrente sostiene que existe un prejuicio técnico asociado a las enseñanzas de los documentos D4 y D6, en relación con lo siguiente: *“(…) a la luz de las enseñanzas de los documentos D4 y D6, la persona del oficio normalmente versada en la materia llegaría a la conclusión de que la metionina puede evitar la oxidación de los residuos de metionina de la secuencia de las proteínas GM-CSF, interleucina 4 e interferón- α -2b. Pero por el contrario, puesto que los análogos de insulina de la reivindicación 1 no contienen residuos de metionina en sus secuencias de aminoácidos (véanse las fórmulas I y II de la descripción y mostradas en este recurso para mayor claridad), la persona del oficio normalmente versada en la materia no tendría expectativa alguna de lograr un efecto estabilizador en estos análogos de insulina por medio de la metionina. En consecuencia, tal como se describe en los ejemplos de la solicitud, los efectos de la metionina sobre la estabilidad de SAR161271 son sorprendentes a la luz del arte previo”.*

En lo que atañe a datos experimentales que la sociedad recurrente presentó el 22 de Enero de 2013 con el radicado bajo el N° 12-001866-0005, argumenta lo siguiente: *“(…) corresponden a los resultados de un estudio en donde se compara la estabilidad de una formulación que comprende insulina glargina, cloruro de zinc, mcresol, glicerol y agua, pero que no contiene metionina (denominada Lote 929) versus tres formulaciones que contienen diferentes cantidades de metionina (Lotes 934: 3.0 mg/ml, Lote 935: 1.5 mg/ml y Lote 936: 0.75 mg/ml). Los datos del estudio demuestran una clara reducción en la presencia de impurezas a 25 °C, 30 °C o 37 °C como resultado de la presencia de metionina en las formulaciones, incluso a la más baja concentración de metionina (0.75 mg/ml), la cual se hace más notoria cuando se agregan 3.0 mg/ml de metionina”.*

La sociedad recurrente se refiere al documento WO 2011/058083, y señala que tiene una

Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

prioridad posterior (13 de noviembre de 2009) a la de la solicitud (6 de julio de 2009). Y agrega lo siguiente: “(...) *El ejemplo 1 de dicha solicitud demuestra el efecto de estabilidad otorgado por la metionina a una composición que incluye insulina glargina y lixisenatida (desPro36-exendin-4-Lys6-NH₂). En dicho ensayo se prueban diferentes formulaciones que comprenden insulina glargina (Lantus) y lixisenatida (AVE0010) a un pH de 4 o 4,5 y que incluyen diferentes excipientes. La estabilidad se determinó inmediatamente después de la producción de la formulación (T₀) y luego de un mes de almacenamiento a 25 °C o 40 °C (ver resultados y figuras 1 a 3). Los resultados mostraron que incluso a T₀, la metionina provee un efecto benéfico ya que las formulaciones que contenían metionina tenían las menores cantidades de impurezas (alrededor de 1,2% a 1,5%). Por el contrario, las formulaciones que no contenían metionina exhibieron una gran cantidad de impurezas. Luego de un mes de almacenamiento a 40 °C se determinó la cantidad de impurezas de lixisenatida y se estableció que las formulaciones que contenían metionina tenían la menor cantidad de metionina oxidada (met(ox)) y tenían las menores cantidades de otras impurezas (ver formulaciones 25, 26, 28 y 30, figuras 1 y 2).*”.

La sociedad recurrente finaliza indicando que las conclusiones del estudio llevan a determinar que la presencia de metionina causa un efecto sobre la estabilidad química y no tiene un impacto negativo sobre la estabilidad física de las formulaciones en donde se combina lixisenatida e insulina glargina, por lo anterior considera que la presencia de metionina es ventajosa para las formulaciones y por lo tanto considera que el concepto común de la solicitud comprendido por composiciones acuosas que comprenden un análogo de insulina seleccionado entre: 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, son inventivas a la luz de las enseñanzas de los documentos D5 y D6”.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto, teniendo en cuenta los argumentos de la recurrente en los siguientes términos:

En primer lugar este Despacho considera pertinente aclarar que el capítulo reivindicatorio evaluado y frente al que se decidió denegar el privilegio de patente se encuentra anexo al radicado bajo el número 12001866 del 23 de noviembre de 2016 y está conformado por un total de diecisiete (17) reivindicaciones de producto, a saber:

Una formulación farmacéutica acuosa que comprende un análogo de insulina o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en una concentración de 240 – 3000nmol/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)

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 entre 2,5 - 4,5.

Los motivos que dieron lugar a la denegación de la patente, de acuerdo con la Resolución N° 88560 del 21 de diciembre de 2016, tienen que ver con las enseñanzas de los documentos D5 (US7476652), publicado el 13 de enero de 2009, y D6 (US5358708), publicado el 24 de octubre de 1994, los cuales, fueron citados por el Despacho con el informe de búsqueda comunicado en el Oficio N° 8916 del 01 de Septiembre de 2016 y que anticipan el concepto inventivo reivindicado.

El documento D5 divulga preparaciones farmacéuticas que incluyen insulina y que presentan estabilidad mejorada. El documento se refiere a análogos de insulina glargina (insulina humana Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)) que puede ser suspendida en agua para



Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

inyección y disuelta a pH 3 – 4. Para ajustar el pH en el documento se indica que se puede usar ácido clorhídrico/NaOH y la concentración de insulina se acerca a 3678 mg/ml (correspondiente a 100 unidades/ml) (Ejemplos, Columna 5, líneas 20 a 30).

De otra parte, en el documento D6 se divulgan formulaciones de proteínas estabilizadas. El documento se dirige específicamente a estabilizar interferón y factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos o de una interleucina, con el fin de prolongar su vida útil durante el almacenamiento por incorporación de metionina, histidina o sus mezclas.

En consecuencia, en relación con la objeción de unidad de invención formulada por el Despacho teniendo en cuenta las prescripciones del artículo 25 de la Decisión 486 es del caso señalar que en efecto, debido a que la combinación de insulina más metionina fue prevista en el estado de la técnica citado, no hay razón para que bajo la misma solicitud de patente se puedan presentar dos composiciones farmacéuticas diferentes por razón de los ingredientes activos adicionales: péptido 1 tipo glucagón (GLP1), exendina 3 y/o 4 o sus análogos, tal y como se indicó en la Resolución impugnada.

Grupo 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.

Grupo 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 14 parcialmente.

En cuanto a la pertinencia de los documentos citados por el Despacho, específicamente frente al documento D5 y al hecho que anticipa los elementos de la formulación, este Despacho encuentra que le asiste la razón a la recurrente cuando indica que este documento no sugiere el uso de metionina como estabilizante de las formulaciones que incluyen análogos de insulina como los indicados en el capítulo reivindicatorio evaluado.

De hecho, el documento D5 dirige la atención hacia el uso de soluciones reguladores de pH que incluyen TRIS, fosfato, citrato, acetato y glicilglicina (Columna 12, Reivindicación 14, líneas 1 a 3), y alcanza un pH comprendido en el rango entre 3,5 y 4,5.

Sin embargo, las formulaciones estabilizadas que divulga el documento D6 incluyen metionina, y aun cuando existen diferencias dadas por la estructura de las proteínas, dado que la interleucina -4, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el interferón- α -2b, no son equivalentes a las insulinas incluidas en la formulación de la reivindicación 1:

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

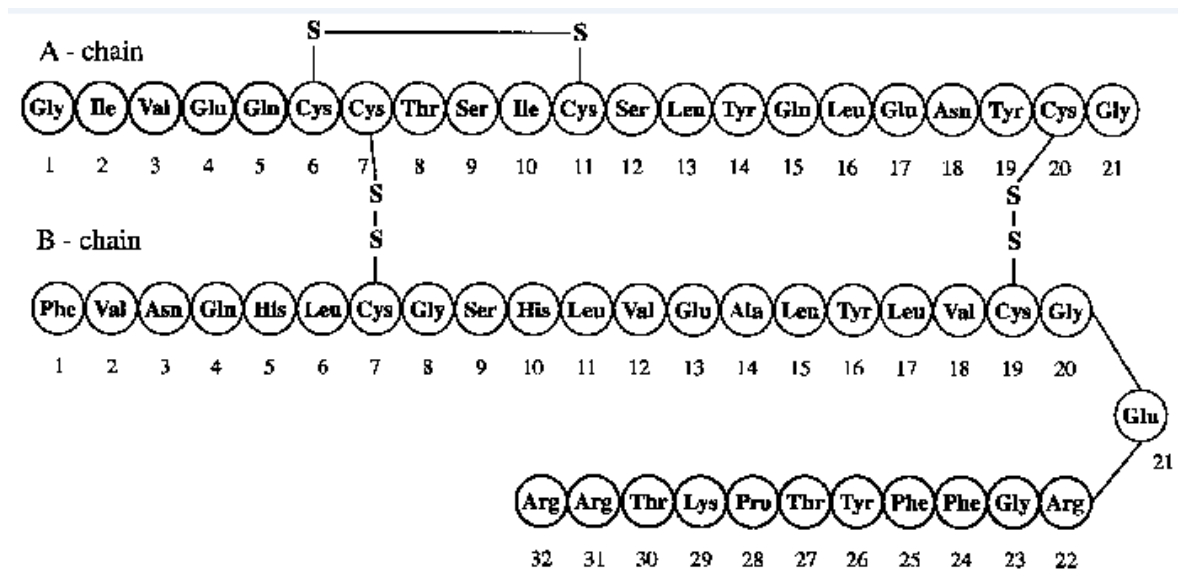
Y al contrastar la estructura de la insulina humana glargina frente a los ingredientes activos formulados en el documento D6 se advierte sin dificultad, tal y como lo menciona la recurrente, que las cadenas A y B de la insulina no presentan residuos de metionina en su estructura, en tanto que los del documento D6 sí, como se advierte al revisar la estructura de los polipéptidos, disponible en NCBI bajo los números de acceso citados por la recurrente: AAA52578.1 (GM-CSF), AAP20099.1 (Interferón- α -2B) y AAA59149.1

Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

(interlecuina 4), esta diferencia no se puede considerar relevante en relación con la evaluación de nivel inventivo cuando el Despacho sí logró demostrar que en el estado de la técnica se utilizaron formulaciones con metionina para estabilizar polipéptidos como se logra evidenciar a partir de las enseñanzas del documento D6.

Estructura Insulina glargina.



Cabe señalar en este punto que cuando el Despacho citó el documento D6 lo hizo porque considera relevante que divulga un sistema farmacéutico que se estabiliza por la adición de un excipiente como metionina, histidina o sus mezclas, dada la capacidad que presenta como excipiente de inhibir la oxidación del principio activo.

En consecuencia, para este Despacho sí existía sugerencia o motivación razonable para aplicar metionina en un sistema de entrega farmacéutico, con la finalidad de incrementar la estabilidad en almacenamiento de una formulación acuosa (Columna 6, reivindicación 1 documento D6 y Ejemplos 2 a 4, Columnas 4 y 5). De hecho, el documento D6 divulga un método para incrementar la estabilidad del producto cuando se almacena a 40°C o cuando se reconstituye (Ejemplo 1, Columna 4).

En relación con el contenido del documento WO2008133908 publicado el 06 de Noviembre de 2008, citado por la sociedad recurrente, con el fin de que el Despacho reconsidere la búsqueda del estado de la técnica comunicada en el informe de búsqueda, es del caso manifestar que si bien corresponde a una publicación anterior a la fecha de prioridad reivindicada del 06 de julio de 2009 – DE 10 2009 031 748,1 – se refiere a sistemas tipo suspensión de un péptido insulínico GLP-1 o de exenatida (versión sintética de exendina -4) que incluye un antioxidante y un azúcar (Párr. 00132, Pág. 27). El documento hace referencia a un polvo seco y a la suspensión obtenida una vez se reconstituye en un vehículo y sin que se controle su pH. Dentro de los excipientes también se contempla la adición de lauril lactato, lauril alcohol, benzoato de bencilo y sus mezclas (Reivindicación 1, Pág. 31), agentes que también se conocen por la persona versada en la materia porque afectan la estabilidad del sistema como consecuencia de su efecto antioxidante, de manera que no se puede considerar estado de la técnica cercano, en la medida que el efecto divulgado en este documento se debe a una suma de efectos entre los excipientes involucrados en el sistema farmacéutico, de manera que no es posible combinarlo junto a las enseñanzas del documento D6 como ahora propone la recurrente.

Cabe anotar que este documento WO2008133908 fue descartado por los argumentos expuestos por la sociedad solicitante en su escrito de recurso, argumentos que fueron

Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

considerados por la Resolución N° 82277 del 20 de octubre de 2015, por medio de la cual se revocó la decisión inicial de negar el privilegio de patente y se ordenó realizar de nuevo el estudio de patentabilidad. Como consecuencia de esta decisión, el Despacho elaboró un informe de búsqueda que fue comunicado mediante el Oficio N° 8916 del 01 de septiembre de 2016, en el cual se citaron los documentos D5 (US7476652) y D6 (US5358708) y que dio lugar a la decisión de negar que ahora recurre la sociedad interesada remontándose a argumentos que ya fueron resueltos por este Despacho.

Por otra parte, la combinación D5 y D6 sí resulta relevante porque al contrastar sus enseñanzas frente al contenido de la reivindicación 1 se advierte son complementarios y dirigen a la persona versada en la materia a aplicar sistemas de formulación en los que se adicione 20mg de metionina, se control el pH en 4,5 (Col. 5, Ejemplo 3, documento D6) y se aplique esta metodología de conservación del sistema a casos en los que se busca formular análogos de insulina como se presentan en el documento D5.

Frente al contenido de los experimentales que anexa la sociedad recurrente en el radicado de fecha 22 de Enero de 2013, por medio del cual da respuesta a las oposiciones de terceros, es del caso manifestar que corroboran lo señalado por el Despacho en cuanto al efecto que causa la adición de metionina sobre estructuras polipeptídicas.

En el documento se presentan los resultados encontrados al evaluar los lotes:

Lote 929. Formulación de insulina glargina (100U/ml), 60mcg/ml de $Zn(Cl)_2$, 2,7mg/ml m-cresol, 20mg/ml de glicerol al 85% y agua

Lotes 934, 935 y 936 que contienen adicionalmente 3,0/1,5/0,75 mg/ml de metionina.

Los lotes fueron evaluados en estudios de estabilidad de 3 meses llevados a cabo a las siguientes condiciones de temperatura: $5 \pm 3^\circ C$, $+25^\circ C$, $30^\circ C$, $37^\circ C$

Al respecto es del caso señalar que los estudios aportados por la sociedad recurrente no evidencian un efecto inesperado respecto de lo que se divulga en el documento D6, en el que se evalúa el efecto protector de metionina en formulaciones que contienen interferones, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófragos e interleucinas (Columna 3, Líneas 59 a 68). En el caso del ejemplo 2 del documento D6 se indica que en el caso de soluciones almacenadas a $40^\circ C$ durante dos semanas y analizadas por la técnica de cromatografía (Figura 2) se evidencia un mayor efecto en el caso de metionina que en el de histidina en relación con la prolongación de la vida media en almacenamiento (Columna 4, Líneas 55 a 62).

A continuación, la sociedad recurrente cita el documento WO2011058083 que corresponde a una publicación posterior a la prioridad reivindicada en la solicitud, de manera que no puede ser considerada en el presente estudio como antecedente. Sin embargo, fue citada para que se considere el contenido del Ejemplo 1 en el que se evalúa el efecto de estabilidad causado por metionina en el caso de los activos: insulina glargina y lixisenatida (desPro36-exendin-4-Lys6-NH₂). Dicho documento corresponde a la publicación de fase nacional CO2012-77069 para la que se otorgó el privilegio de patente en los casos en los que la composición farmacéutica líquida comprende una combinación de ingredientes activos: el agonista de GLP-1 llamado desPro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ y la insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32) con el excipiente L-metionina y con pH regulado en el rango comprendido entre 3,5 a 4,5; lo anterior de acuerdo con la reivindicación 1.

Resolución N° 15902

Ref. Expediente N° 12001866

Por su parte, la reivindicación 5 del capítulo evaluado por esta Superintendencia en la solicitud CO2012-77069 comprende una formulación específica de:

- a) des Pro³⁶exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂
- b) insulina humana Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)
- c) cloruro de zinc
- d) m-cresol (opcional)
- e) L-metionina
- f) glicerol
- g) ácido clorhídrico si se requiere un ajuste de pH de 4,5
- h) solución de NaOH si se requiere un ajuste de pH de 4,5
- i) Agua

De lo anterior se colige que la sociedad recurrente falla al solicitar que se decida en el mismo sentido en el presente caso, cuando se trata de materia diferente y en el presente caso el Despacho encontró documentos relevantes en el estado de la técnica como para anticipar el contenido del capítulo reivindicatorio evaluado.

Para este Despacho no es admisible que la sociedad recurrente busque la concesión del privilegio de patente para todos los casos en los que se adiciona metionina a una formulación, alegando el efecto sobre la estabilidad química, cuando en cada caso la Superintendencia de Industria y Comercio está llamada a realizar una búsqueda del estado de la técnica relevante y en el presente caso determinó que los documentos D5 y D6 dirigen a la persona versada en la materia a diseñar formulaciones en las que la insulina glargina se acompaña de metionina.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

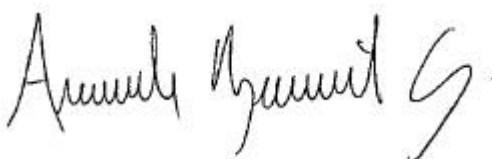
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 88560 del 21 de Diciembre de 2016, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH, y a la sociedad PROCAPS S.A., en su calidad de opositora advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 22 de mayo de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO