

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 220290

Ref. Expediente N° 15308412

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° 33805 del 17 de mayo de 2018 la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACION DE RELACIÓN FIJA DE INSULINA GLARGINA/LIXISENATIDA”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la materia de las reivindicaciones 1 a 3 no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 29 de junio de 2018 con el N° NC2018/0006919, 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.

2.1 Modificación del capítulo reivindicatorio.

En primer lugar, la sociedad recurrente presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por tres (3) reivindicaciones, junto al escrito radicado bajo el N° NC2018/0006893 del 29 de junio de 2018, y a continuación indica que “(...) *La reivindicación 1 modificada reclama una combinación farmacéutica la cual cuenta con los componentes (i) y (ii), así:*

Una combinación farmacéutica caracterizada por:

(i) una composición farmacéutica que comprende

(a) 50µg/ml de lixisenatida y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

y

(b) 100U/ml de insulina glargina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(ii) metformina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma”.

A continuación, la sociedad recurrente argumenta que la materia reivindicada encuentra sustento en la descripción y al respecto asegura que: “(...) *Los ejemplos 1 y 2 se refieren a la combinación de relación fija reivindicada que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 g/ml de lixisenatida encima de metformina, y pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (páginas 21 y 59). La divulgación de metformina se puede encontrar en la página 9, líneas 4-6”.*

(...) En vista de la nueva reivindicación 1 se puede destacar lo siguiente: La razón de ser de la presente invención es que una sola formulación que contenga lixisenatida e insulina glargina en una relación fija facilitaría la dosificación de insulina glargina y lixisenatida y de ese modo aumentaría el cumplimiento del tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2. Esto es de particular importancia en pacientes que reciben antidiabéticos orales, como la metformina, y que comienzan con una combinación de lixisenatida e insulina glargina como terapia complementaria. Una formulación de dosis fija de lixisenatida e insulina glargina, ambas administradas por vía subcutánea, evita la administración mediante inyecciones separadas”. -Resaltado y subrayado dentro de texto-



Ref. Expediente N° 15308412

2.2 Examen de patentabilidad. Nivel Inventivo

2.2.1 Enseñanzas de los documentos D1 y D2.

La sociedad recurrente señala que “(...) es de enfatizar en que los documentos **D1** y **D2** no dan indicio alguno sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con metformina, o cualquier tratamiento combinado que incluya la administración de metformina. Por lo tanto, el objeto de la reivindicación 1 difiere del estado de la técnica en una formulación que comprende 100U/ml de insulina glargina y 50g/ml de lixisenatida combinada con metformina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma”.

2.2.2 Diferencias técnicas entre la materia ahora reclamada y las enseñanzas del estado de la técnica citado.

La sociedad recurrente sostiene lo siguiente: “(...) como se indicó anteriormente, el examinador observa que la diferencia entre un régimen de tratamiento descrito en la técnica anterior y la presente formulación es una diferencia terapéutica. (...) esto no es correcto, ya que la diferencia terapéutica se refleja por una diferencia estructural, es decir, la provisión de una formulación de relación de dosis fija (i), en combinación con metformina.

En opinión del examinador, el hecho de que el efecto de una combinación sea superior al placebo o a la insulina glargina sola no es sorprendente; no obstante, con los argumentos presentados y los datos experimentales suplementarios descritos anteriormente es posible determinar que el efecto sí es sorprendente. La formulación de relación de dosis fija ofrece la opción de comenzar directamente con la combinación de lixisenatida e insulina glargina en combinación con metformina sola, lo que resulta en un mejor control glucémico, peso corporal y un perfil favorable de efectos secundarios.

Finalmente, el examinador ha indicado que tanto **D1** como **D2** divulgan una composición que contiene 2 U de insulina glargina por μg de lixisenatida. Considerando las modificaciones realizadas, es posible determinar que la materia reclamada ahora se refiere a una combinación de la formulación de la razón de dosis fija y la metformina, las cuales no se revelaron ni se hicieron obvias en **D1** y **D2**”.

2.2.3 Efecto técnico asociado a la materia reclamada.

Respecto del efecto técnico, la sociedad recurrente argumenta lo siguiente: “(...) en la práctica, generalmente la dosis de insulina se adapta a las necesidades del paciente. Tal como se describe en el Ejemplo 1 de la descripción de la presente solicitud, la dosis diaria inicial de insulina glargina fue de 10 U en pacientes. Esta dosis se ajustó para lograr un objetivo de glucosa en plasma autocontrolada en ayunas en el rango de 80-100 mg/dl. Posteriormente, hasta el final del estudio, la dosis se ajustó para mantener la glucosa en plasma autocontrolada en ayunas. Las dosis pueden reducirse o modificarse en cualquier momento por hipoglucemia. Por lo tanto, la dosis de insulina glargina varió dependiendo de la condición del paciente individual. Esto significa que en el tratamiento con la formulación de relación de dosis fija, la dosis de lixisenatida depende de la dosis de insulina glargina. Cuanto mayor sea la dosis de insulina glargina, mayor será la dosis de lixisenatida”.

(...) Esta es una diferencia terapéutica esencial en comparación con la administración de insulina glargina y lixisenatida en formulaciones separadas para que la dosis de insulina

Ref. Expediente N° 15308412

glargina se ajuste cuando se inicia el tratamiento, como se describió anteriormente, mientras que la dosis de lixisenatida permanece constante, por ejemplo con una dosis de 20µg/día” -Subrayado dentro de texto-.

2.2.4 Pruebas técnicas incluidas en el capítulo descriptivo y anexos al escrito del Recurso de reposición.

En relación con el estudio clínico allegado como complemento al ejemplo 1 del capítulo descriptivo, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) *El sujeto de los ensayos divulgados en los ejemplos 1 y 2 es la comparación de insulina glargina sola, lixisenatida sola y una formulación de relación fija de lixisenatida e insulina glargina administrada en pacientes que reciben metformina, pero aún no una insulina o un agonista de GLP-1. Los pacientes no recibieron insulina glargina o lixisenatida al comienzo de la prueba. Solo unos pocos pacientes (4-10%) incluidos en el ensayo han recibido insulina o un agonista de GLP-1 en el pasado (Tabla 4, página 31).*

Según el Ejemplo 1 de la presente solicitud, una formulación que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50µg/ml de lixisenatida) dio como resultado un control glucémico posprandial significativamente mejorado en aproximadamente 150-160 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con la insulina glargina sola, es decir, una mejoría en la glucosa plasmática posprandial de 2 horas, la excursión de glucosa, el valor de HbA1c y el perfil de glucosa en plasma auto-monitorizado (ver resumen en las Tablas 7-11). Adicionalmente, el peso corporal se reduce significativamente en el grupo de relación fija (Tabla 12).

(...) se pudo demostrar una superioridad estadística de la combinación de insulina glargina/proporción fija de lixisenatida sobre insulina glargina para la reducción de HbA1c, que fue el punto final primario del ensayo (sección ‘Resumen’, ‘Resultados de eficacia’, y ‘Punto final primario’). Esto significa que la estrategia terapéutica que administra una formulación de relación de dosis fija de la reivindicación 1 además de la metformina es superior al tratamiento de la insulina glargina sola en la parte superior de la metformina.

Los eventos adversos, que conducen a la interrupción del tratamiento, se describen en las tablas 2 y 15. En el grupo de combinación de relación fija, el 3,7% de los pacientes suspendieron, en el que en el grupo de insulina glargina, ningún paciente suspendió debido a eventos adversos”. -Subrayado dentro de texto-.

Frente al estudio relacionado con lo descrito en el ejemplo 2, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: “(...) *El Ejemplo 2 describe un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo, de etiqueta abierta, de 3 brazos de tratamiento, de grupos paralelos, multicéntrico que compara la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida de la presente invención con respecto a insulina glargina sola y a lixisenatida sola, además de metformina en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM). Para mayor entendimiento, se adjuntan los Datos Experimentales Suplementarios obtenidos en el Ejemplo 2. La metodología del Ejemplo 2 corresponde a la del Ejemplo 1. Los pacientes no recibieron insulina ni un agonista de GLP-1 al inicio de la prueba. Solo unos pocos pacientes (5-8%) recibieron insulina o un agonista de GLP-1 en el pasado (Tabla 4). El uso concomitante de un segundo antidiabético oral, además de metformina, se interrumpió (página 2, ‘Metodología’).*

La combinación de proporción fija agregada a metformina para pacientes no bien controlados con metformina mejoró significativamente la HbA1c y redujo las excursiones de glucosa de 2 horas y la glucosa plasmática posprandial, el SMPG promedio de 7 puntos y el peso corporal en comparación con la insulina glargina. La combinación

Ref. Expediente N° 15308412

también mejoró significativamente la HbA1c, la glucosa en plasma en ayunas y el SMPG promedio de 7 puntos en comparación con lixisenatida (Datos complementarios, "Conclusiones preliminares"). Esto significa que la formulación de la combinación en el sujeto del reclamo 1 administrado en combinación con metformina es superior a lixisenatida o insulina glargina sola, cada una encima de metformina. Los resultados de los datos suplementarios están en línea con los resultados del Ejemplo 1.

En conclusión, se demostró la no inferioridad y la superioridad de la combinación de proporción fija en comparación con la insulina glargina en el cambio de HbA1c, así como la superioridad estadística de la combinación de relación fija con respecto a lixisenatida ('Conclusiones preliminares')". –Resaltado dentro de texto–.

Adicional a ello, la sociedad recurrente señala que "(...) En el grupo de lixisenatida, el 9.0% de los pacientes se retiró del tratamiento debido a eventos adversos emergentes del tratamiento (tablas 2 y 23). En el grupo de insulina glargina, el 1.9% se retiró debido a eventos adversos emergentes del tratamiento. Sorprendentemente, en el grupo de relación fija, solo el 2,6% de los pacientes se retiró. Esto indica que el tratamiento de relación fija con lixisenatida e insulina glargina tiene un perfil de efectos secundarios favorable en una terapia complementaria con metformina, en vista del tratamiento con lixisenatida en la parte superior de la metformina. - Subrayado dentro de texto–.

Las ventajas de comenzar con la combinación de proporción fija en términos de control glucémico mejorado, peso corporal y perfil favorable de efectos secundarios, en comparación con comenzar con cada componente solo en pacientes no bien controlados con antidiabéticos orales (como la metformina) es base de la evidencia del nivel inventivo de la presente solicitud ('Conclusiones preliminares').

*Por lo anterior, la sociedad recurrente concluye que "(...) como se indicó anteriormente, **D1 y D2** no dicen nada sobre el tratamiento con metformina. Ningún tratamiento con la combinación de lixisenatida e insulina glargina en la parte superior de metformina está disponible desde **D1** o **D2** para pacientes que aún no reciben un agonista de GLP-1 o insulina. El objeto de la reivindicación 1 difiere de **D1** y **D2** en la formulación según se reivindica, en combinación con metformina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma".* –Resaltado dentro de texto–.

2.2.5 Problema técnico y solución aportada.

En cuanto al problema técnico que busca resolver la invención, la sociedad recurrente afirma lo siguiente: "(...) El problema de la invención se resuelve mediante la combinación de la reivindicación 1, que comprende la fórmula de dosis fija de la formulación y metformina. Como se discutió anteriormente, la formulación de la relación de dosis fija de la invención ofrece la opción de comenzar directamente con una combinación de lixisenatida e insulina glargina en pacientes no controlados adecuadamente con metformina sola, con un control glucémico mejorado en vista del complemento con la terapia de lixisenatida o insulina glargina y un perfil favorable de efectos secundarios en vista del tratamiento complementario con lixisenatida. De forma importante, la formulación mejora la conformidad del paciente, ya que se requiere la administración mediante una sola inyección, en lugar de dos inyecciones mediante la administración de formulaciones separadas de lixisenatida e insulina glargina.

*Los documentos **D1** y/o **D2** no proporcionan ninguna divulgación que pueda llevar a la persona experta en la materia a los efectos ventajosos de la combinación de la invención. En vista de ello, es posible concluir que la materia reivindicada es inventiva en vista de **D1** y **D2**".* –Resaltado dentro de texto–.

Ref. Expediente N° 15308412

TERCERO: Que mediante Oficio N° 10318 del 19 de septiembre de 2019 se comunicó a las sociedades Opositoras: LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A.S. y a la DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S., la presentación de pruebas junto con el escrito del recurso interpuesto por la sociedad SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, para que se pronunciaran respecto de las mismas sin que se presentara respuesta alguna.

CUARTO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

El artículo 80 del Código de Procedimiento administrativo y de lo contencioso administrativo (CPACA) establece lo siguiente: - *Decisión de los Recursos. Vencido el período probatorio, si a ello hubiere lugar, y sin necesidad de acto que así lo declare, deberá proferirse la decisión motivada que resuelva el recurso.*

La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso”.

En virtud de lo anterior, este Despacho procede a revisar la actuación administrativa desplegada en el presente caso, considerando para ello los argumentos que expone la sociedad recurrente y lo señalado en la Resolución impugnada. Lo anterior teniendo en cuenta que el procedimiento para comunicar el resultado del estudio de patentabilidad se encuentra reglado en el artículo 45 de la Decisión 486 que corresponde al fundamento que permite proferir la decisión definitiva sobre la patentabilidad de la invención, de conformidad con el artículo 48 del mismo cuerpo normativo.

De la revisión del procedimiento adelantado en este caso se advierte lo siguiente:

4.1 Objeto, alcance y actuación administrativa.

La solicitud bajo revisión hace referencia a una composición de insulina glargina/lixisenatida que puede ser administrada en pacientes que presenten diabetes de tipo 2 y que no estén adecuadamente controlados, bajo un régimen de tratamiento.

La solicitud fue tramitada en el radicado bajo el N° 15308412 y fue requerida en dos oportunidades durante la etapa de examen de patentabilidad, a través de los Oficios N° 8876 del 16 de Junio de 2017 y 17098 del 04 de Diciembre de 2017. En dichas oportunidades se comunicó a la sociedad solicitante sobre la falta de nivel inventivo de la composición lixisenatida e insulina glargina en una proporción 2:1, teniendo en cuenta las enseñanzas que en conjunto divulgan los documentos D1 -WO2011144673- y D2 -WO2011147980-, de acuerdo con la modalidades previstas en los capítulos reivindicatorios evaluados en las dos oportunidades, que corresponden a los incluidos en los escritos radicados bajo los N° NC2017/0001707 del 9 de Junio de 2017 y 15308412 del 9 de Noviembre de 2017.

Frente a las objeciones formuladas por el Despacho, la sociedad solicitante presentó aclaraciones en el radicado bajo el N° 15308412 el 27 de Febrero de 2018, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. No obstante, la Superintendencia concluyó que no se podían dar por superados todos los impedimentos para la concesión, por lo que mediante la Resolución N° 33805 del 17 de mayo de 2018, el Despacho decidió denegar el derecho de exclusividad para el caso de las reivindicaciones 1 a 3, al considerarlas obvias en vista de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Ref. Expediente N° 15308412

4.2 Modificación del capítulo reivindicatorio.

En cuanto al nuevo objeto técnico presentado es oportuno señalar que el artículo 34 de la Decisión 486 prevé lo siguiente en relación con la aceptación de modificaciones sobre una solicitud de patente en trámite:

“El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial”.

En relación con la modificación del capítulo reivindicatorio propuesta por la sociedad recurrente en documento anexo al escrito radicado bajo el N° NC2018/0006919 del 29 de Junio de 2018, este Despacho encuentra que se trata de una combinación farmacéutica caracterizada por:

- (i) una composición farmacéutica que comprende:
 - (a) 50 µg/ml de lixisenatida y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y
 - (b) 100 U/ml de insulina glargina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- (ii) metformina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

De la cual se indica en la reivindicación dependiente 2 que la composición presenta la condición de que no es una composición mixta *in situ* y, por su parte en la reivindicación 3, de que está provista dentro de un contenedor. Al respecto es del caso señalar que coincide en todos sus aspectos con la modificación allegada en documento independiente en el radicado bajo el N° NC2018/0006893 del 29 de junio de 2018, por lo que este Despacho procedió a validar su contenido y en adelante este Despacho se referirá a la misma como la modificación propuesta con el recurso.

Frente a la modificación voluntaria que presenta, la sociedad recurrente allega el comprobante de pago, de acuerdo con el recibo N° 1848916 del 29 de junio de 2018, el cual se encuentra anexo al radicado bajo el N° NC2018/0006983.

En la solicitud inicial el objeto técnico fue definido por la solicitante en los siguientes términos: *“(…) una composición farmacéutica que comprende (a) lixisenatida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) insulina glargina o/y una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, 5 en la que el compuesto (b) y el compuesto (a) están presentes en una relación de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 2,4 U de compuesto (b) por µg de compuesto (a)”.* (Descripción, Pág. 1, líneas 1 a 5).

De lo anterior se advierte que la solicitud inicial se limita a la divulgación de una composición de insulina glargina/lixisenatida o sus sales farmacéuticamente aceptables en proporciones definidas, de manera que las combinaciones con un ingrediente activo adicional, como es el caso de metformina, no se encuentran previstas dentro del alcance de la invención.

De la divulgación inicialmente presentada, es decir, de los capítulos descriptivo y reivindicatorio analizados en su integralidad, este Despacho encuentra que el alcance de la invención siempre fue dirigido hacia la composición como se observa a continuación:

— *“(…) La composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse como adicional al tratamiento con metformina o/y una sal farmacéuticamente*

Ref. Expediente N° 15308412

aceptable de la misma. La metformina es la denominación común internacional de la 1,1-dimetilbiguanida (Número CAS 657-24-9). En la presente invención, el término “metformina” incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma.”

En la presente invención, la metformina puede administrarse por vía oral. El experto conoce formulaciones de metformina adecuadas para el tratamiento de diabetes de tipo 2 por administración por vía oral. La metformina puede administrarse a un paciente en necesidad de la misma, en una cantidad suficiente para inducir un efecto terapéutico. La metformina puede administrarse en una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día.

Para administración por vía oral, la metformina puede formularse en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido o píldora. La metformina puede formularse con vehículos, adyuvantes o/y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables adecuados.

En la presente invención, los términos “adicional”, “tratamiento adicional”, “terapia adicional” y “por encima de” se refieren al tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 con la metformina y la composición de la presente invención, como se describe en el presente documento. La composición de la presente invención y la metformina pueden administrarse por diferentes vías de administración. La metformina puede administrarse por vía oral, y la composición de la presente invención puede administrarse parenteralmente.” (Descripción, Pág. 7, líneas 15 a 33).

- *“(…) El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes de tipo 2, en el que el diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlado mediante el tratamiento con metformina sola, por ejemplo, mediante el tratamiento con metformina durante al menos 2 o al menos 3 meses, por ejemplo, con una dosis de al menos 1,0 g/día o al menos 1,5 g/día de metformina. En particular, 5 la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante el tratamiento con metformina sola al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención. (Descripción, Pág. 7 y 8, líneas 36 y 1 a 7 respectivamente).*
- *“(…) El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención que padece diabetes de tipo 2 puede ser un paciente que padece diabetes de tipo 2, en el que la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante el tratamiento con metformina e insulina glargina sola, o con metformina y lixisenatida sola, por ejemplo, mediante el tratamiento durante al menos 2 o al menos 3 meses. En particular, la diabetes de tipo 2 no está adecuadamente controlada mediante el tratamiento con metformina e insulina glargina sola, o con metformina y lixisenatida sola al inicio del tratamiento con la composición de la presente invención. (Descripción, Pág. 8, líneas 22 a 29).*
- *“(…) El paciente que va a tratarse por la composición de la presente invención puede ser un paciente que no recibe un tratamiento antidiabético, por ejemplo, ser insulina o/y compuestos relacionados, metformina o agonistas de GLP-1 tales como lixisenatida. En particular, el paciente que va a tratarse no recibe un agonista de receptor de GLP-1 o/y una insulina. (Descripción, Pág. 9, líneas 20 a 24).*

De lo anterior se advierte que el capítulo descriptivo divulga una composición de insulina glargina/lixisenatida en proporciones definidas, la cual, puede ser administrada en un régimen de tratamiento a pacientes que presenten diabetes tipo 2 que no estén adecuadamente controlados, como consecuencia de los tratamientos previos asociados

Ref. Expediente N° 15308412

a la administración de metformina sola, insulina glargina sola, o la combinación de metformina y lixisenatida, pero en ningún aparte del capítulo descriptivo se dirige la atención del intérprete hacia el diseño de un producto denominado combinación que involucre una serie de tratamientos farmacológicos asociados a un tercer ingrediente activo; lo anterior teniendo en cuenta la precisión técnica que se introduce en las reivindicaciones cuando se indica que no es una composición mixta *in situ* (Reivindicación 2 del nuevo capítulo reivindicatorio).

Y en el caso de la administración de metformina y su combinación farmacéutica con la composición de insulina glargina/lixisenatida, la solicitud se limita a señalar que esta última resulta eficaz para el control de la glicemia en un régimen de tratamiento para el control de diabetes de tipo 2, en comparación con las composiciones que comprenden los principios activos de manera individual, separados e independientes, en el caso de los pacientes que se encuentran en tratamiento con metformina, de carácter previo a la administración de la composición de insulina glargina/lixisenatida.

Por lo anteriormente expuesto este Despacho encuentra que la modificación aportada con el escrito del recurso no cumple con los requisitos establecidos para que sea aceptada al trámite, puesto que comporta ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Por último y en relación con los ejemplos incluidos en la solicitud inicial que forma parte de las realizaciones preferidas de la invención, es del caso señalar lo siguiente:

Ejemplo 1: Un estudio aleatorizado de 24 semanas, en donde se compara la seguridad y eficacia de una formulación que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 µg/ml de lixisenatida respecto a una formulación que comprende 100 U/ml de insulina glargina sola (Lantus® SoloSTAR® (3 ml de 100 U/ml)), en 323 pacientes con diabetes de tipo 2 no controlada previamente tratados con metformina vía oral a una dosis estable de 1,5 g/día durante al menos 3 meses, en donde se evalúa la eficacia y seguridad de una inyección con las composiciones de prueba (composiciones de insulina glargina/lixisenatida vs insulina glargina sola) en el día 1 y en la semana 24.

Ejemplo 2: Un estudio aleatorizado, de 30 semanas, controlado con fármaco comparativo que evalúa la eficacia y seguridad de la combinación de relación fija de insulina glargina/lixisenatida con respecto a insulina glargina sola y a lixisenatida sola, en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM) tratados con metformina, caracterizado porque la composición de insulina glargina/lixisenatida se administra al paciente en tratamiento con metformina.

Por lo anterior, este Despacho encuentra que no existe sustento descriptivo que permita caracterizar un producto tipo combinación, tal y como se presenta en el capítulo reivindicatorio allegado con el escrito del recurso, y en consecuencia, no lo acepta a trámite, al constituir ampliación de la divulgación inicial en los términos del artículo 34 de la Decisión 486.

En consideración a lo anterior, la materia revisada corresponde al último capítulo reivindicatorio evaluado por este Despacho, es decir, el presentado mediante escrito radicado bajo el N° 15308412 del 17 de noviembre de 2017 y frente al que la Superintendencia de Industria y Comercio decidió denegar el derecho de exclusividad mediante la Resolución N° 33805 del 17 de mayo de 2018.

Ref. Expediente N° 15308412

4.3 Examen de patentabilidad. Nivel Inventivo.

En primer lugar, frente a los argumentos de la sociedad recurrente en relación con las enseñanzas de los documentos D1 y D2, según los cuales, los documentos solos o en combinación no revelan la materia reclamada, es del caso señalar que tienen como fundamento capítulo reivindicatorio allegado en el recurso, el cual, como se indicó antes, no cumple con las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486 y por lo tanto, no se acepta para trámite.

Cabe señalar en este punto que la recurrente no presentó argumentos técnicos adicionales que controviertan la objeción por falta de nivel inventivo de la composición insulina glargina/lixisenatida, formulada en la Resolución impugnada, por lo que este Despacho reitera que la que reclamada en el escrito radicado bajo N° 15308412 del 17 de noviembre de 2017 se deriva de manera evidente a partir del estado de la técnica citado.

4.3.1 Enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Ahora bien, en relación con la materia divulgada en el documento D1 -WO2011/144673- este Despacho encuentra que revela una formulación acuosa que contiene lixisenatida e insulina glargina donde la relación entre fármacos es: Lixisenatida (0.1 a 1 µg) por unidad de insulina (insulina glargina; 31^B-32^B-Di-Arg) (Reivindicación 8), caracterizadas porque comprenden entre 200 y 1000 U/ml de insulina glargina, y en donde se excluyen las composiciones que comprenden 684U/ml del compuesto.

Frente a las enseñanzas del documento complementario citado en el examen de nivel inventivo, este Despacho encuentra que el documento D2 -WO 2011/147980- enseña una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes mellitus que comprende (a) desPro³⁶ Exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂ (AVE0010, lixisenatida) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) insulina glargina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la concentración del compuesto (a) está en el intervalo de 33 - 44µg/ml y en la que la concentración del compuesto (b) está en el intervalo de 57 - 66U/ml (0.5 a 0,77 µg por U de Insulina), además, la composición se mezcla en el sitio y el día del tratamiento.

4.3.2 Diferencias técnicas entre la materia ahora reclamada y el estado de la técnica citado.

La diferencia técnica entre la materia reclamada y estado de la técnica más cercano a la materia reclamada -D1- se limita a que la solicitud define que la insulina glargina se encuentra en una proporción de 100 U/ml, en tanto que el documento D1 enseña que está entre 200 a 1000U/ml y en el documento D2 se encuentra en el intervalo de 57 a 66 U/ml.

4.3.3 Efecto técnico de la materia reclamada y las pruebas técnicas aportadas.

En cuanto tiene que ver con las pruebas técnicas a las que hace referencia la sociedad recurrente, este Despacho encuentra que se dirigen a lo siguiente:

Ejemplo 1

La administración subcutánea de una composición que comprende 100 U/ml de insulina glargina y 50 g/ml de lixisenatida, respecto de la administración de una composición que comprende 100 U/ml de insulina glargina sola, durante 24 semanas y en pacientes con diabetes tipo 2 (T2DM), caracterizada porque en el caso de una T2DM sin controlar, en la que los pacientes reciben como tratamiento de fondo una dosis oral de al menos 1,0

Ref. Expediente N° 15308412

g/día de metformina durante por lo menos 2 meses previos al inicio del tratamiento muestra que:

- No es inferior en el control de la hemoglobina A1C (HbA1c) $\leq 7\%$ con una dosis inferior a 60 U (84,4 % vs 78,3 %)
- Disminuye la dosis diaria final para alcanzar una concentración de glucosa en plasma automonitorizada (SMPG) en ayunas entre ≥ 80 y ≤ 100 mg/dl. (Tabla 6; Descripción)
- Disminuye el peso corporal de los pacientes mientras que con insulina glargina sola aumenta (-0,97 kg vs +0,48 kg) (Ver Tabla 12; Descripción).
- Disminuye en 7 puntos (SMPG) promedio la glucosa en plasma automonitorizada (Figura 3; Descripción).

Ejemplo 2

La administración simultánea mediante plumas que comprenden hasta 60 U de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida respecto a una composición que comprenden 60 U de insulina glargina sola y otra que comprende 20 µg de lixisenatida (dosis de mantenimiento) durante 30 semanas administrada en pacientes con diabetes tipo 2, caracterizada porque una T2DM sin controlar con metformina (HbA1c $<7.5\%$ o $> 10.0\%$) o con metformina y un segundo tratamiento oral antidiabético (HbA1c $<7.0\%$ o $> 9.0\%$), y durante el estudio el paciente recibe como tratamiento de fondo una dosis diaria oral de metformina de hasta 2000 mg y esta dosis de metformina se mantiene durante el estudio a menos que se presente un problema de seguridad específico relacionado con el tratamiento) (Datos experimentales suplementarios - Ejemplo 2 del documento EP 14 729 687.5, Pág. 1 a 5) muestra que:

Respecto de la composición que comprenden 60 U de insulina glargina:

- No es inferior en el control de la hemoglobina A1C (HbA1c) $\leq 7\%$ con una dosis inferior a 60 U (6,5 %, vs 6.8% media aritmética y 73.7% vs 59.4% pacientes)
- Disminuye la media en la glucosa plasmática en ayunas (6,00 vs 6,20) (Tabla 14; Anexo 1 Recurso de reposición)
- Disminuye el peso corporal de los pacientes mientras que con la administración de insulina glargina sola aumenta (-0.29 kg vs +1.10 kg LS Media (SE)) (Tabla 13; Anexo 1 Recurso de reposición).
- Aumento el número de pacientes que reportaron efectos adversos (56,9% vs 48,6%) (Tabla 19; Anexo 1 Recurso de reposición)
- Aumenta el cambio medio en la glucosa plasmática posprandial de 2 horas (15.20 vs 14.50 media aritmética) (Tabla 12; Anexo 1 Recurso de reposición)

Respecto de la composición que 20 µg de lixisenatida (dosis de mantenimiento).

- Es superior en el control de la hemoglobina A1C (HbA1c) $\leq 7\%$ con una dosis inferior a 60 U (6,5 %, vs 7.3% media aritmética y 73.7% vs 33% pacientes)
- Disminuye la media en la glucosa plasmática en ayunas (6,00 vs 8,00) (Tabla 14)
- Disminuye en menor proporción el peso corporal de los pacientes (-0.29 kg vs -2.30 kg LS Media (SE)) (Tabla 13; Anexo 1 Recurso de reposición).
- Disminuye el número de pacientes que reportaron efectos adversos (56,9% vs 67,4%) (Tabla 19; Anexo 1 Recurso de reposición).
- Aumenta el cambio medio en la glucosa plasmática posprandial de 2 horas (15.20 vs 14.70 media aritmética) (Tabla 12; Anexo 1 Recurso de reposición)

De lo anterior este Despacho concluye que la administración de hasta 60U de insulina glargina y 20µg de lixisenatida simultáneamente mejora el control de la glicemia en

Ref. Expediente N° 15308412

pacientes que reciben como tratamiento de fondo una dosis diaria oral de metformina de hasta 2000 mg, en comparación con las composiciones que comprenden los principios activos administrados de manera individual.

Ahora bien, en relación con el efecto técnico atribuible a la diferencia técnica que se presenta entre la materia reclamada y la materia divulgada en el estado de la técnica citado es del caso reiterar que:

- Los antecedentes D1 y D2 revelan composiciones que presentan la relación 0.5g de lixisenatida por 1U de insulina glargina descrita para la materia reclamada aunque la concentración de insulina glargina en las composiciones del documento D1 es mayor (200 a 1000U/ml) y del documento D2 es menor (57 a 66U/ml) y
- Las pruebas técnicas allegadas se limitan a comparar las composiciones reclamadas respecto a la administración de una composición que comprende 100U/ml de insulina glargina sola (Ej. 1).

En consecuencia, no existe evidencia técnica que permita atribuir un efecto técnico a las composiciones reivindicadas, respecto de las composiciones conocidas que comprenden insulina glargina y lixisenatida divulgadas previamente en los documentos D1 y D2. Así, ante la ausencia de un efecto técnico este Despacho encuentra que la materia reclamada corresponde a una composición alternativa frente a las formulaciones descritas en el documento D1 e incluso las divulgadas en el documento D2.

4.3.4 Problema técnico objetivo.

En relación con el problema técnico objetivo es del caso señalar que el Despacho se acoge a lo indicado por el TJCA cuando señala que “(...) *En determinadas circunstancias, el problema técnico deberá ser replanteado en función de los resultados de la búsqueda de anterioridades, debido a que el estado de la técnica del cual partió el solicitante puede ser diferente al estado de la técnica más cercano utilizado por el examinador para evaluar el nivel inventivo*¹”. Es decir, es posible que el problema técnico planteado por un solicitante de patente no corresponda al problema técnico objetivo y dado que el resultado de la búsqueda del estado de la técnica arrojó documentos válidos que permiten derivar los elementos de la solicitud y en consecuencia, afectan el cumplimiento del requisito de nivel inventivo de la solicitud (documentos D1 y D2), el examinador replanteó el problema técnico objetivo en función del resultado de la búsqueda al encontrar que no existe evidencia de un efecto técnico inesperado. Por lo anterior, el problema se entiende en los siguientes términos: “*cómo modificar la composición conocida en el documento D1 para proporcionar otra composición alternativa*”, y en consecuencia, los argumentos de la sociedad recurrente en este sentido no son persuasivos.

4.3.5 Solución técnica aportada.

Finalmente, frente a los argumentos de la recurrente según los cuales: “*La formulación de relación de dosis fija ofrece la opción de comenzar directamente con la combinación de lixisenatida e insulina glargina en combinación con metformina sola, lo que resulta en un mejor control glucémico, peso corporal y un perfil favorable de efectos secundarios*” es oportuno señalar que el documento complementario dirige la atención de la persona versada en la materia en el sentido de combinar los agentes y sugiere la solución propuesta por la solicitud puesto que enseña una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes mellitus que comprende lixisenatida e insulina glargina en una relación de dosis fija entre 0.5 a 0,77µg por unidad de Insulina, pero con una

¹ Proceso 21-IP-2017. M.P. Cecilia Luisa Ayllón Quinteros. 17 de noviembre de 2017.

Ref. Expediente N° 15308412

concentración menor de lixisenatida (33 - 44 µg/ml) y de insulina glargina (57 - 66 U/ml), por lo que este Despacho encuentra que la solución propuesta se deriva de forma evidente a partir de las enseñanzas que en conjunto representan los documentos D1 y D2, por lo que este Despacho discrepa de la posición de la sociedad recurrente.

Finalmente, este Despacho reitera que el pliego reivindicatorio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo de que trata el artículo 18 de la Decisión 486 y, en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

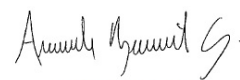
RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 33805 del 17 de mayo de 2018, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente Resolución a la sociedad SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH., en su calidad de Solicitante y a las sociedades LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO S.A.S. LAFRANCOL S.A.S. y DISTRIBUIDORA SICMAFARMA S.A.S., en su calidad de Opositoras, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la etapa de revisión.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 16 de octubre de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Firmado digitalmente
por: ANDRES
BERNARDO BARRETO
GONZALEZ
Fecha: 2019.10.16
17:05:58 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.

