

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 26 de junio de 2001, bajo el número 01050546, se presentó la solicitud de patente de invención titulada: "INTERLEUQUINA 2 ESTABILIZADA".

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma en cuanto a los requisitos que debe llenar la solicitud y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos establecidos. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió al peticionario para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado el 10 de enero de 2007, atendió oportunamente el requerimiento formulado y presentó aclaraciones. Así mismo, allegó un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual, se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que las nuevas reivindicaciones 1 a 8, contenidas en los folios 96 y 97, no cumplen con los requisitos de novedad y de nivel inventivo, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición estable de IL-2, humana o una variante de la misma estabilizada con histidina que puede venir en forma liofilizada, que a su vez incluye sacarosa y glicina y donde la solución reconstituida tiene un pH de 5-6,5. Así mismo, se reclama la composición donde la IL-2 es una luteína que tiene una sustitución de aminoácido simple N88R.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

2. Determinación del estado de la técnica

2.1 Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el de 28 de junio de 2000, que corresponde a la fecha de la prioridad reclamada respecto de la solicitud N° US 09/605,577.

La prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 78 y 99 del expediente en estudio.

2.2 Documentos del estado de la técnica

Consultadas las bases de datos y los archivos con que se cuenta, se encontraron las siguientes publicaciones, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionadas con la materia de la solicitud en estudio:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
1	EP-A-0229016	Interleukin-2 compositions	1987-07-15
2	US-B-4645830	Stable composition of interleukin-2 and albumin	1987-02-24
3	WO-A-9960128	IL-2 SELECTIVE AGONISTS AND ANTAGONISTS	1999-11-25
4	US-B-5917021	Stabilized monomeric protein compositions	1999-06-29
5	US-B-5358708	Stabilization of protein formulations	1994-10-25

3. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 establece que "una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica".

En la misma disposición se establece que "el estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

Acerca del alcance y características del requisito de la novedad ha dicho el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina que:

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355
Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

"El requisito de novedad, exige que el objeto de la invención no se encuentre comprendido en el estado de la técnica; entendiéndose por tal al conjunto de conocimientos técnicos accesibles al público antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, de la prioridad reconocida.

"La invención no se considera nueva si el público por cualquier medio ha tenido acceso a ella, en caso de haberse difundido la información, ésta debe ser detallada y suficiente para que una persona del ramo pueda utilizarla para ejecutar o explotar la invención; existe novedad en lo que no está comprendido en el estado de la técnica, es decir que ese conocimiento no ha sido divulgado, por ningún medio.

"Guillermo Cabanellas indica que las características del concepto de novedad son las siguientes:

a) "Objetividad". *"La novedad de la tecnología a ser patentada no se determina en relación con personas determinadas ni con el pretendido inventor, sino en relación con el estado objetivo de la técnica en un momento determinado."*

b) "Irreversibilidad de la pérdida de novedad". *"...una vez que una tecnología pierde su carácter novedoso, por haber pasado a integrar el estado de la técnica, esa pérdida de novedad se hace irreversible."*

c) "Carácter Universal de la Novedad". *"... la novedad de la invención se determina en relación con los conocimientos existentes en el país o en el extranjero."*

"... no puede pretenderse una patente respecto de una tecnología ya conocida en el extranjero, aunque fuera novedosa en el país."

d) "Carácter público de la novedad". *"...la invención patentada pasará a ser conocida a partir de su publicación implícita en su patentamiento, y posteriormente entrará en el dominio público al expirar la patente."^[6]*

La doctrina ha elaborado una serie de reglas o pasos lógicos que debe realizar el examinador para determinar la novedad de la invención y que al decir de Cabanellas, citando a Gómez Segade, se resumen de la siguiente manera:

"En primer lugar, ha de concretarse cual es la regla técnica para la que se solicita la patente, lo que vendrá determinado por el contenido de las reivindicaciones; en segundo lugar, ha de precisarse la fecha en que ha de efectuarse la comparación entre la invención y el estado de la técnica, es decir la fecha de prioridad; en tercer lugar, se ha de determinar cuál es el contenido del estado de la técnica en la fecha de prioridad; y finalmente, se procederá a la comparación entre la invención y la regla técnica." ¹

En el presente caso, el objeto reivindicado no es nuevo, porque está comprendido en el estado de la técnica, es decir, la materia propuesta por el interesado fue anticipada por la publicación EP-A-0229016 (D1).

¹ PROCESO 75-IP-2004, sentencia de interpretación prejudicial del 28 de julio del 2004.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

En efecto, la reivindicación 1 reclama cualquier composición farmacéutica estable que comprenda IL-2 humana ó una variante de la misma (N88R) estabilizada con histidina. La reivindicación 2 a su vez reclama la anterior composición en forma liofilizada que puede ser rápidamente reconstituida en agua presentando un pH 5.0 a 6.5 (reivindicación 3).

Ahora bien, el documento EP-A-0229016, de ahora en adelante D1, revela *previamente* una composición que comprende IL-2 estabilizada con histidina, la cual puede liofilizarse y cuya solución acuosa presenta un pH de 5-6,5.

Como ya se había advertido al interesado en el requerimiento de fondo, los constituyentes de las composiciones aquí reclamadas *son los mismos* que se habían divulgado en la anterioridad D1, *al igual* que la forma de presentación y propiedades de la formulación.

El solicitante en respuesta al requerimiento mencionado y que fue radicada el 10 de enero de 2007, argumenta que su invención no se ve afectada por el documento EP-A-0229016, por las siguientes razones: i) En la anterioridad se divulga el uso de arginina y lisina y no de histidina; y, ii) En D1 se emplea albúmina de suero mientras que en la composición de la presente solicitud ésta no fue usada.

Sin embargo, de la lectura de la anterioridad queda completamente claro que para superar los problemas de agregación en soluciones de IL-2 tanto antes como después de la liofilización, puede usarse cualquier tipo de base que sea fisiológicamente aceptable, dentro de las que se destacan los aminoácidos básicos tales como arginina, lisina e **HISTIDINA** (pagina 2, líneas 31-33, 55 -58).

Por otra parte, en la reivindicación 1 se incluyen todas las composiciones que comprendan IL-2 estabilizada con histidina, sin excluir aquellas que contiene albúmina de suero. De esta forma se establece que la materia reivindicada en las reivindicaciones 1 a 3 en mención, fue anticipada por D1.

Por los motivos precedentes, las reivindicaciones 1 a 3 carecen de novedad, tal como lo evidencia el documento EP-A-0229016, y, por ende, de ninguna manera pueden acceder al privilegio solicitado.

4. 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".



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión, comprende "todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida".

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina recientemente ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

*"El artículo 4 de la Decisión 344 desarrolla el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni que hubiese resultado obvia para una persona entendida o versada en la materia. Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente."*²

Visto lo anterior, se advierte que la invención en estudio no cumple el requisito de nivel inventivo, toda vez que para *un experto medio en la materia*, y de conformidad con *el estado de la técnica* que existía en ese momento, resulta obvia y se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma.

Las reivindicaciones 1 a 3, además de reclamar las composiciones que comprenden IL-2 e histidina, reivindican aquellas en las que la IL-2 es reemplazada por una variante N88R. Sin embargo, dicha variante también era conocida en el arte a partir de D3 y es por ello que el empleo de la misma en composiciones como las divulgadas en D1 no representan un aporte significativo a la técnica. Así, pues, las reivindicaciones en mención además de no ser nuevas tampoco exhiben altura inventiva, más aún cuando incluso otros documentos como (US-B-5358708 ó D5) evidencian el empleo de histidina en la estabilización de citoquinas tales como IFN-gamma, IL-4, GM-CSF.

La reivindicación 4 reclama una composición de IL-2+histidina+glicina. La reivindicación 5 reclama la composición de IL-2+histidina+sacarosa, la reivindicación 6 la composición que contiene IL-2+histidina+glicina+sacarosa.

Teniendo en cuenta que en la anterioridad D1 se divulgan composiciones que comprenden IL-2 estabilizada con Histidina y que el documento US-B-5917021 o D4 revela la estabilización de proteínas monoméricas (IL-2 es monomérica) en composiciones mediante la adición de histidina, glicina y sacarosa para prevenir la agregación de monómeros, las cuales pueden ser liofilizadas y reconstituidas

² PROCESO 88-IP-2005, sentencia de interpretación prejudicial del 27 de julio del 2005.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

fácilmente en agua, es claro que las composiciones de las reivindicaciones 4 a 6 se derivan evidentemente de la información divulgada en D1/D4 o D5/D4 y no representan un salto cualitativo sobre la formulación de la regla técnica, más aún cuando en la presente solicitud no existe evidencia que las composiciones de la presente invención exhiban un efecto inesperado sobre las ya conocidas en el estado de la técnica.

La reivindicación 7 reclama una composición estable líquida liofilizada que comprende IL-2, Histidina, NaCl, sacarosa, glicina y que presenta un pH de 5-6.5. La reivindicación 8, por su parte, reclama la anterior composición donde la IL-2 es N88R.

Teniendo en cuenta que: i) ya eran conocidas en el estado de la técnica las composiciones de IL-2 que empleaban histidina y presentaban pH entre 5 y 6.5 (D1); ii) también eran conocidas las combinaciones estabilizadores de proteínas monoméricas comprendiendo Histidina, glicina, sacarosa (D4); iii) conocido el empleo de agentes isotonzantes como NaCl en formulaciones proteicas (D4 y D2); iv) no existe evidencia en la presente solicitud que la composición de la reivindicación en mención presente un efecto sorprendente frente a las formulaciones de IL-2 ya conocidas en el estado de la técnica; y, v) la variante N88R también era conocida a partir de D3, se encuentra que la formulación de las reivindicaciones 7 y 8 son el *simple* resultado de *ensayos propios de la actividad investigativa*, que no representan un aporte significativo al desarrollo de formulaciones de proteínas. Es decir, cualquier *experto medio* versado en el desarrollo de biofarmacéuticos haciendo uso de sus conocimientos y de las sugerencias del estado del arte hubiera llegado a la formulación reivindicada sin la intervención de actividad inventiva alguna. Los ajustes de proporciones no representan un salto cualitativo sobre lo ya conocido.

De acuerdo con lo anterior se concluye que la respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, que era estabilizar una proteína monomérica tal como IL-2 para su formulación acuosa y/o liofilizada resulta obvio partiendo de las composiciones y proteínas divulgadas en D1, D2, ó D3, y de los conceptos de estabilización de proteínas divulgados en D4 y D5.

Así las cosas, se advierte que la invención de la solicitud se encuentra dentro de la línea normal de desarrollo de la tecnología que *un experto medio en el oficio* podría seguir y, por ello, no representaría un salto tecnológico sobre lo conocido. De esa manera, no merece el privilegio solicitado.

5. Respuesta del solicitante

Con relación a los comentarios del solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que emplea diferentes argumentos para desvirtuar la

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

afectación por nivel inventivo. Dichos argumentos se analizan a continuación:

i) En la anterioridad D1 no existe sugerencia a usar histidina, si no que la estabilidad se le atribuye al HSA y al pH.

Considera este Despacho que en la anterioridad D1 se establece claramente que para superar los problemas de agregación en soluciones de IL-2 tanto antes como después de la liofilización, puede usarse aminoácidos básicos tales como arginina, lisina e HISTIDINA (página 2, líneas 31-33, 55 -58). En todo el documento se hace énfasis en que la histidina se adiciona como agente estabilizador.

Así el solicitante afirme que la estabilización no puede atribuirse a la Histidina, el documento D1 no es el único que hace referencia al empleo de histidina como agente estabilizador. En las revisiones efectuadas en las anterioridades D4 y D5 se citan **muchas** referencias en las que se emplean los aminoácidos fisiológicamente aceptables para la estabilización de múltiples tipos de proteínas.

ii) El documento D4 se refiere a anticuerpos que son diferentes a las interleuquinas en cuanto a funcionalidad tamaño y variedad.

El desarrollo del documento D4 se refiere a una composición que comprende una proteína monomérica y una cantidad estabilizante de sacarosa, glicina e histidina, que es suficiente para inhibir la agregación de las moléculas de proteínas.

Para responder el argumento del solicitante es sumamente importante tener en cuenta que: a) la invención de D4 no se refiere a un anticuerpo completo sino a un fragmento de él que constituye una molécula monomérica; b) La interleuquina-2 es una proteína monomérica; y, c) Tanto la proteína de D4, como la interleuquina 2 (como muchas otras) presentan problemas de agregación en soluciones acuosas.

Así pues, que las moléculas de D4 y de la solicitud en estudio presentan todos los elementos comunes que motivarían a cualquier *experto medio versado en la técnica* a solucionar el problema de la aglomeración de la interleuquina -2 de la forma propuesta en D4, sin la intervención de actividad inventiva alguna. Más aún si se tiene en cuenta que en otras formulaciones conteniendo IL-2 también se sugirió el empleo de glicina y azúcares (D2) como estabilizadores.

iii) D5 divulga ensayos con IL-4 en donde las composiciones que comprenden histidina son menos estables que aquellos que no la contienen y, por ello, *un experto medio en la materia* no se vería motivado a emplear dicho aminoácido en la formulación de otra interleuquina.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

Al respecto, la anterioridad D5 realiza una revisión exhaustiva del arte en donde se evalúan los aspectos a tener en cuenta para extender la vida útil de las formulaciones farmacéuticas que comprende proteínas. Se recogen gran cantidad de estudios efectuados para elucidar los mecanismos de descomposición de las proteínas, así como los efectos indeseados durante la formulación, tales como la agregación. A lo largo de las columnas 1 y 2 de D5, se evidencian las constantes sugerencias del arte a emplear aminoácidos básicos para la estabilización de proteínas de diversos tipos y funciones. Sin embargo, también se reconoce que proteínas diferentes pueden exhibir respuestas de inactivación muy variadas.

Así, en el ensayo divulgado en D5, en el que la composición de IL-4 que contenía histidina haya presentado una estabilidad inferior a aquella que no la contenía, el mismo documento indica que composiciones de proteínas diferentes pueden presentar respuestas variadas en cuanto a inactivación.

Así, pues, que *un experto medio en la materia* al enfrentarse al problema de estabilizar la IL-2 y al hacer una revisión simple del arte como la divulgada en D5, estaría motivado a emplear histidina como estabilizador de la formulación, apoyándose además en que ya existían composiciones de IL-2 e histidina (D1), en las que la estabilidad de la proteína no se había afectado por la presencia del aminoácido. Es decir, no es cierto que un profesional del área técnica se vería desestimulado a emplear histidina como agente estabilizador en una formulación por el resultado de un único ensayo con IL-4, cuando existe muchas más evaluaciones con proteínas de diferentes tipos donde la histidina incrementó la estabilidad impidiendo la formación de aglomerados.

Por lo anteriormente expuesto, se ratifica que la solicitud no cumple con los requisitos de novedad y de nivel inventivo, de tal manera que, a pesar de los comentarios del solicitante, definitivamente se puede concluir que la presente solicitud no puede acceder al privilegio solicitado.

6. Conclusión final

En vista de todo lo expuesto, se puede concluir que los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP-A-0229016	1 a 3	Novedad
D2	US-B-4645830	7, 8	Nivel inventivo
D3	WO-A-9960128	1 a 3, 8	Nivel inventivo
D4	US-B-5917021	1-8	Nivel inventivo
D5	US-B-5358708	1-3,	Nivel inventivo



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCION N° 33355

Por la cual se niega una patente de invención

Exp. N° 01050546

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "INTERLEUQUINA 2 ESTABILIZADA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor Emilio Ferrero en su calidad de apoderado de la sociedad Bayer Corporation, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

30 OCT. 2007

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
EMILIO FERRERO
Carrera 4 N° 72 - 35
Bogotá D.C.