

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN¹ - 5092

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 33355 de 10 de octubre de 2007, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'INTERLEUQUINA 2 ESTABILIZADA'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 13 de noviembre de 2007, bajo el número 01-050546-00010-0000, el doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad AICURIS GMBH & CO. KG. (originalmente solicitada por BAYER CORPORATION), interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente solicitado.

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó en síntesis, de la siguiente manera:

Argumenta el recurrente: "El documento D1 revela una composición de interleukina 2 la cual se estabiliza mediante albúmina de suero en un pH de 6.1 a 9. Si bien es cierto que Las (sic) enseñanzas de dicho documento revelan que la composición además contiene aminoácidos básicos, los únicos aminoácidos mencionados en dicha composición son arginina y lisina a diferencia de la presente invención que contienen glicina e histidina.

"Por lo tanto, de la comparación detallada de la composición que el señor Examinador tuvo a bien considerar como anticipación de la presente solicitud de patente, esto es, **elemento por elemento** como lo enseña el Manual Andino de Patentes, se puede concluir que la misma no afecta la novedad de la solicitud de mi representada, toda vez que dicho documento no menciona explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención, es decir, glicina e histidina como aminoácidos básicos.

"Respetuosamente consideramos que la anterior información sería suficiente para tener por superada la objeción por novedad con fundamento en D1."

Adicionalmente, el recurrente señala que su representada: "...desea insistir en que su invención no solo es novedosa frente a D1 sino que adicionalmente tiene

5092

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5092

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

nivel inventivo y por ende, es susceptible del privilegio de patente.

"A este respecto, reiteramos al Despacho que D5 es el documento considerado como el arte previo mas cercano.

"Igualmente reiteramos al señor Examinador que la presente invención revela una composición que comprende interleukina 2 humana y una muteína de la misma designada bajo el nombre de N88R y adicionalmente histidina como componente estabilizante.

"Por el contrario, D5 revela una composición que contiene interleukina-4 humana e histidina la cual se adicionó con el fin de elevar la estabilidad durante el almacenamiento de dicha composición.

"Por lo tanto, la característica que marca la diferencia entre la composición de D5 y la presente invención, y de la misma forma le otorga nivel inventivo a la presente solicitud es que la segunda contiene interleukina 2 humana en lugar de interleukina 4.

"De hecho, D5 indica que la interleukina 4 es menos estable cuando se adiciona la histidina en relación a la interleukina 4 sin histidina. Por lo tanto, una persona versada en la materia no tendría ninguna sugerencia en cuanto utilizar histidina como agente estabilizante y mucho menos como agente que se utilice para estabilizar interleukina 2 humana o N88R. Por el contrario, asumiría que la histidina presenta un efecto estabilizante sobre los miembros de la familia de interleukina.

"A su vez, el documento D4 se relaciona con una proteína de unión antígeno cadena sencilla. La interleukina 2 presenta un peso molecular de aproximadamente 13.000 a 17.000 Daltons mientras que los anticuerpos puedan llegar a pesar 160.000 Daltons. A este respecto, quiero poner de presente que la interleukina IL-2 es una molécula sencilla mientras que existen diversas clases de anticuerpos animales. Por lo cual, debido a las diferencias en cuanto a funcionalidad, tamaño y variedad estructural una persona versada en la materia no tendría ninguna motivación a partir de los conocimientos de los anticuerpos de D4 para llegar a la interleukina-2 humana o N88R de la presente invención."

Seguido a lo anterior, el recurrente señala que: "...los documentos D2 Y D3 ni siquiera mencionan histidina como solución al problema técnico que cada uno de ellos pretende resolver. Por lo tanto no son relevantes para la evaluación de nivel inventivo de la presente solicitud.

"Por lo cual, respetuosamente reiteramos que no existen indicios ni motivaciones en las anterioridades citadas que estimulen a una persona medianamente versada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5092

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

en la materia a emplear las composiciones descritas en D2 a D5 para obtener el objeto de la presente invención, es decir, una composición que comprende interleukina 2 humana y una muteína de la misma designada bajo el nombre de N88R y adicionalmente histidina como componente estabilizante."

Finalmente, el recurrente reitera que: "...toda vez que en el presente caso, como hemos visto, no existe enseñanza alguna en el estado del arte (D2 a D5) que sugiera la presente invención y toda vez que la misma invención resuelve el problema que subyace y satisface una necesidad existente en una área específica de la ciencia, es claro que la presente invención tiene nivel inventivo y debe ser por lo tanto patentada."

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "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".

Por su parte, el artículo 16 de la Decisión 486 señala: "Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. 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.

El artículo 18 de la Decisión mencionada señala: "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".

Finalmente, el artículo 48 de la Decisión 486 reza: "Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará"



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

FRENTE AL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en este expediente se encuentra que la 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 IL-2 es una luteína que tiene una sustitución de aminoácido simple N88R." (Ver folio 99).

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

El documento EP-A-0229016, de ahora en adelante D1, revela 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 mencionado en el concepto técnico anterior, 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 del 24 de noviembre de 2006, argumenta que su invención no se ve afectada por el documento EP-A-0229016, por las siguientes razones: en la anterioridad se divulga el uso de arginina y lisina y no de histidina y 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**. (Página 2 de la anterioridad, líneas 31-33, 55 -58, folio 104).

Por otra parte, en la reivindicación 1 se incluyen todas las composiciones que comprenden IL-2 estabilizada con histidina, sin excluir aquellas que contiene albúmina de suero. De esta forma se establece que la materia reivindicada en las cláusulas en mención ya era conocida a partir de D1 y por ende no es nueva.



**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

RESOLUCIÓN 5092

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

Así pues que las reivindicaciones 1 a 3 no cumplen con el requisito de novedad exigido en el artículo 16 de la Decisión 486.

Respecto al análisis de nivel inventivo, cabe decir que este se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica, relacionándose con el objeto reivindicado, de acuerdo con la definición de nivel inventivo del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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 estado del 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 cláusulas 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.

Por su parte, la reivindicación 4 reclama una composición de IL-2+histidina+glicina. La reivindicación 5 reclama la composición de IL-2+histidina+sacarosa, y 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 fácilmente en agua, resulta que las composiciones de las cláusulas 4 a 6 se derivan evidentemente de la información divulgada en D1 / D4 o de 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 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5032

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

(D1); las combinaciones estabilizadores de proteínas monoméricas comprendiendo histidina, glicina, sacarosa (D4); el empleo de agentes isotonzantes como NaCl en formulaciones proteicas (D4 y D2), no existe evidencia en la presente solicitud que la composición de la cláusulas en mención presente un efecto sorprendente frente a las formulaciones de IL-2 ya conocidas en el estado de la técnica. Por su parte, la variante N88R también era conocida a partir de la anterioridad D3. Se suma a lo anterior, que la formulación de la reivindicación 7 y la de la 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 persona versada 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 en el estado de la técnica.

De acuerdo con lo anterior se concluye, que la respuesta al problema técnico que se pretendía resolver: 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.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

En conclusión, cabe señalar que los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así: documento EP-A-0229016 por novedad, y US-B-4645830, WO-A-9960128, US-B-5917021, US-B-5358708 por nivel inventivo.

De otro lado, para impugnar la Resolución 33355 de 10 de octubre de 2007, el recurrente expone diferentes argumentos para desvirtuar la afectación por nivel inventivo efectuada por este Despacho. Entre ellos señala que, en la anterioridad D1 no existe sugerencia a usar histidina, si no que la estabilidad se le atribuye al HSA y al pH.

Al respecto, 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** (pagina 2, líneas 31-33, 55 -58, folio 104). Respecto a este último, en todo el documento se hace énfasis que la histidina se adiciona como agente estabilizador.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5092

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

Cabe aclarar, que 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.

Por su parte, el documento D4 se refiere a anticuerpos que son diferentes a las interleuquinas en cuanto a funcionalidad tamaño y variedad.

El desarrollo de la anterioridad 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 dar respuesta al argumento del solicitante, es importante tener en cuenta que: la invención de D4 no se refiere a un anticuerpo completo si no a un fragmento de él que constituye una molécula monomérica; la interleuquina-2 es una proteína monomérica; tanto la proteína de D4, como la interleuquina 2 (como muchas otras) presentan problemas de agregación en soluciones acuosas.

Así pues, las moléculas de D4 y de la solicitud en estudio presentan todos los elementos comunes que motivarían a cualquier persona versada 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.

Respecto a que 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 una persona versada en la materia no se vería motivada a emplear dicho aminoácido en la formulación de otra interleuquina, cabe decir, que 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 (ver folio 111), 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 entonces, en el ensayo divulgado en D5, en el que la composición de IL-4 que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5092

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

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.

Teniendo en cuenta lo anterior, una persona normalmente versada 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 existen muchas más evaluaciones con proteínas de diferentes tipos, donde la histidina incrementó la estabilidad impidiendo la formación de aglomerados.

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

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 33355 de 10 de octubre de 2007, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Emilio Ferrero, en su calidad de apoderado de la sociedad AICURIS GMBH & CO. KG. (originalmente solicitada por BAYER CORPORATION), o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

22 FEB. 2008

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 5092
Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 01-050546

Doctor
Emilio Ferrero
Carrera 4 No. 72 – 35. Piso 5.
Bogotá D. C.

202067