

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral
38 del artículo 3º del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de abril de 2004, con el número 04-038162, por el doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de SCHERING CORPORATION, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES DE JARABE DE RIBAVIRINA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US02/34898 del 31 de octubre de 2002.

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 es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 362, notificado el 11 de enero de 2008 y mediante Oficio No. 12843, notificado el 10 de octubre de 2008, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 8 de abril de 2008 y el 24 de febrero de 2009, atendió oportunamente a los requerimientos formulados y presentó aclaraciones. Finalmente, allegó nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se ajusta a las prescripciones establecidas en el artículo 34 de la mencionada 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 17, contenidas en los folios 88 y 89, carecen de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

48741

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud se refiere a una formulación líquida con estabilidad mejorada y segura para ser ingerida, que comprende ribavirina, un sistema de buffer, donde el pH está en el orden de 4.8 a 5.3, un agente endulzante y un agente viscosante.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una formulación líquida estable a largo plazo de ribavirina, la cual es rápidamente degradada por hidrólisis en este tipo de formulaciones, gracias a su pH y a que no incrementa la formulación de agentes reductores en la formulación.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de octubre de 2001, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud US No. 60/334,751.

La fecha de la prioridad fue tenida en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folio 92 del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de la prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US 4211771	"TREATMENT OF HUMAN VIRAL DISEASES WITH 1-B-D-ROBOFURANOSYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-CARBOXAMIDE"	1980-07-08
D2	WO 9962516	"A STABILIZED ANTIHISTAMINE SYRUP CONTAINING AMINOPOLYCARBOXYLIC ACID AS STABILIZER"	1999-12-09

6.3. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la misma Decisión 486 "[s]e considerará

Página 2 de 10

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

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".

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:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone 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 resultar 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.

(...)

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado.

Este Tribunal, al respecto, manifiesta que 'Tal y como lo establece Gómez Segade (...) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituye 'un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica', actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. Es decir, que con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica (...)^{1,2}.

Visto lo anterior, se advierte que la formulación reivindicada carece de nivel inventivo, porque a los ojos de una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, la información obtenida a partir de las anterioridades citadas le sugiere la formulación mencionada.

En efecto, la reivindicación independiente 1 se refiere a una formulación líquida que comprende ribavirina, un sistema buffer para un pH de 4.8 a 5.3, al menos un agente edulcorante y al menos un agente viscosante.

Por su parte, la anterioridad D1 divulga composiciones de ribavirina en forma de soluciones, suspensiones, tabletas, cápsulas o jarabes. Los jarabes contienen ribavirina (20 g), sorbitol (70% USP 400 c.c), etilparabeno USP 0.9 g, propilparabeno USP 0.3 g, EDTA.2Na USP 0.01 g, cloruro de sodio USP 3.0 g, ponceau 4R 0.01 g, esencia de frambuesa 2 c.c., propilenglicol USP 50 c.c., alcohol 96% 10 c.c. y agua desmineralizada q.s.p 1000 c.c. (Fls. 64-66).

La anterioridad D2 divulga composiciones en jarabe que contienen loratadina, ácido cítrico, citrato de sodio, saborizantes, glicerina, sorbitol, propilenglicol, benzoato de sodio, EDTA 2Na y agua. Estas composiciones en jarabe exhiben estabilidad aceptable en condiciones de almacenamiento.

A continuación, se presenta una tabla comparativa sobre las características técnicas de la reivindicación 1 de la solicitud y las características de las anterioridades D1 y D2.

TABLA 1		
CARACTERISTICAS REIVINDICADAS	D1	D2
Ribavirina	Si (Fl. 66)	No
Un sistema buffer para un pH de 4.8 a 5.3	Similar (Fl. 66)	Si (Fls. 69 – 72)
Un agente edulcorante	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 70 – 72)
Un agente viscosante	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 70 a 72)

¹ Proceso 13-IP-2004, sentencia de 31 de marzo del 2004. Caso: solicitud de patente "TRIHIDRATO DE (2R,3S)-3-TERT- BUTOXYCARBONILAMINO-2-HIDROXI-3-FENILPROPIONATO DE 4-ACETOXI-2-BEZOILOXI-5B, 20-EPOXI-1, 7B, 10B-TRIHIDROXI-9-OXO-TAX-11-EN-13-ILO". TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

² Proceso 13-IP-2010.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

De esta manera, la formulación de la reivindicación 1 se diferencia del documento D1 en que enseña un sistema buffer para obtener un pH de 4.8 a 5.3. Sin embargo, esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado.

Si bien es cierto que la formulación reivindicada es más estable que las ya conocidas, dicha estabilidad era de esperarse, según la sugerencia de D2, que enseña un sistema buffer de citrato de sodio/ácido cítrico anhidro.

Así las cosas, la reivindicación independiente 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes 2 a 15, no cumplen con el requisito de nivel inventivo, teniendo en cuenta que no aportan alguna característica técnica inventiva.

De otro lado, la reivindicación independiente 16 consiste en una formulación líquida que comprende ribavirina, sacarosa, sorbitol, glicerina, propilenglicol, benzoato de sodio, saborizante, agua y un sistema buffer citrato de sodio/ácido cítrico anhidro para un pH de 4.8 - 5.3.

A continuación, se presenta una tabla comparativa sobre las características técnicas de la reivindicación independiente 16 de la solicitud y las características de las anterioridades D1 y D2.

TABLA 2		
CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D1	D2
Ribavirina	Si (Fl. 66)	No
Sacarosa, sorbitol	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 70 - 72)
Glicerina	No	Si (Fls. 69 - 72)
Propilenglicol	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 69 - 72)
Benzoato de sodio	No	Si (Fls. 69 - 72)
Saborizante	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 69 - 72)
Agua	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 69 - 72)
Sistema buffer citrato de sodio/ácido cítrico anhidro para un pH de 4.8 a 5.3	No	Si (Fls. 70 - 72)
Un agente edulcorante	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 70 - 72)
Un agente viscosante	Si (Fl. 66)	Si (Fls. 70 - 72)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 8 7 4 1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

De esta manera, la formulación de la reivindicación 16 se diferencia de la anterioridad D1 en que enseña un sistema buffer citrato de sodio/ácido cítrico anhidro para un pH de 4.8 a 5.3, además de ingredientes como benzoato de sodio y glicerina. Sin embargo, esta diferencia no le concede un efecto técnico inesperado.

La formulación de la reivindicación 16 tal como se reivindica es obvia, porque una persona normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de cómo lograr una formulación líquida de ribavirina en jarabe estable a largo plazo y conociendo el estado de la técnica, incluiría en las formulaciones de D1 el sistema buffer, el benzoato de sodio, la glicerina, con el fin de estabilizar el jarabe, tal como se da a conocer en D2, logrando así llegar a los rangos de pH que proporcionan un producto estable y una formulación como la reivindicada.

Así, la formulación de la reivindicación 16 no es inventiva. De la misma manera, la formulación de la reivindicación 17, dependiente de la 16, no es inventiva, porque las cantidades específicas de los componentes mencionados en esta reivindicación, no le confieren efecto técnico inesperado alguno.

En consecuencia, el objeto de la solicitud carece de nivel inventivo, por lo tanto no cumple con lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determinó que:

La solicitante argumentó que *"D1 no hace ninguna mención sobre el pH de la formulación, ni la incidencia de este parámetro sobre la estabilidad de la formulación. Es decir, D1 no motivaría a un técnico versado en el arte a modificar el pH con el fin de lograr mayor estabilidad"*. Así mismo, la solicitante señaló que *"D2 revela formulaciones que contienen loratadina (o un antihistamínico químicamente relacionado), buffer de ácido cítrico anhidro/citrato de sodio dihidrato y una cantidad estabilizante ácido aminopolicarboxílico (EDTA) y sales del mismo. D2 enseña que la adición de pequeñas cantidades de ácido aminopolicarboxílico estabiliza los jarabes frente a la degradación. Ninguna de las referencias citadas como arte previo se dirigen al problema de proporcionar formulaciones líquidas estables al almacenamiento que comprenden Ribavirina, el cual es un principio activo que hidroliza fácilmente"* (Fl. 85).

Tal como lo indica la solicitante, D1 ofrece otra formulación de Ribavirina muy

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

similar a la reivindicada en la presente solicitud, con la única diferencia que no incluye el buffer ácido cítrico anhidro/ citrato de sodio dihidrato. Sin embargo, D2 enseña que la estabilidad del jarabe puede mejorarse con un sistema buffer conformado por citrato de sodio/ácido cítrico. De esta manera, D2 sí sugiere que la estandarización del pH de la formulación con el sistema buffer, logra mayor estabilidad del compuesto activo (Fl. 70, Pág. 10, renglón 12 y Fl. 72, Pág. 2, renglón 25 y 26 de D2).

La solicitante afirmó que *"nada en D1 enseña, o siquiera sugiere, que las formulaciones líquidas que contienen Ribavirina en un estrecho rango de pH entre 4,8 - 5,3 serían más estables. De hecho, la composición de jarabe revelada en D1 no enfrenta la necesidad de controlar el pH. De acuerdo con esto, la persona medianamente versada en la materia con el objeto de formular una composición de jarabe acuoso de Ribavirina, siguiendo las enseñanzas de D1, no encontraría ninguna motivación para emplear un sistema buffer (particularmente, dihidrato de citrato sódico y ácido cítrico anhidro) con el fin de mejorar la estabilidad de la formulación. De hecho, en las formulaciones de jarabe de D1, que comprenden Ribavirina, no se incluyen sistemas buffer. En D1 se contempla el empleo de otros agentes estabilizantes como etil y propilparabenos, y EDTA, pero en ningún momento se indica la necesidad de mantener el pH en un rango de 4,3 a 5,8"* (Fls. 85 y 86).

Al respecto, para una persona normalmente versada en la materia técnica, es una labor de rutina investigar el pH al cual es más estable el compuesto activo, a corto y a largo plazo. Así mismo, dicha persona conoce que la ribavirina es sensible a los cambios de pH, por lo tanto el formulador debe buscar el rango de pH en el cual dicho compuesto activo es más estable, de esta manera, es obvio que formulara el jarabe que tenga justo ese pH, en el cual es más estable la ribavirina.

La solicitante argumentó, con relación a D2, que *"este documento se refiere a agentes antihistamínicos (particularmente Loratadina), los cuales no se encuentran relacionados con el ingrediente activo de las formulaciones de la invención (Ribavirina). Por lo tanto, más allá de la diferencia en actividad, estos dos fármacos presentan propiedades fisicoquímicas y requerimientos farmacotécnicos diferentes. Es así que una persona medianamente versada en la materia no consideraría D2 como punto de partida para el desarrollo de jarabes de Ribavirina estabilizados en un rango de pH entre 4,8 y 5,3. (...)"* (Fl. 86).

Si bien es cierto que D2 no menciona específicamente ribavirina, sí da a conocer que la estabilidad de las composiciones se logran incluyendo el sistema buffer de citratos, la cual produce un rango de pH ácido y, como se explicó, una persona normalmente versada en la materia técnica sabe que éste es el rango de pH en el cual la ribavirina es más estable, por lo cual dicho documento sugiere incluir este

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4 8 7 4 1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

rango de pH en las formulaciones reivindicadas.

La solicitante argumentó que *“los resultados que se ilustran en el Ejemplo 1, los cuales evidencian que tras el calentamiento de las composiciones de la invención a 50°C por un mes, la tasa de formación de productos de degradación es 5 veces mayor en formulaciones convencionales (ICN), que en las formulaciones reivindicadas. Los anteriores resultados son completamente impredecibles a partir del arte previo citado”* (Fl. 86).

Es preciso reiterar, que a partir del estado de la técnica, en este caso D2, era conocido que con el sistema buffer allí utilizado y que marcó la diferencia con respecto a la formulación de la solicitud en comparación con la enseñada por D1, se obtenían composiciones con una estabilidad mejor que las composiciones convencionales de ribavirina. Además, es claro para una persona normalmente versada en la materia que cada compuesto tiene un pH específico al cual es más estable, de manera que el resultado logrado era de esperarse.

Finalmente, la solicitante señaló que *“además de Perú (4505), Australia (2002350081), China (ZL02821723,3), Indonesia (ID0019706), Nueva Zelanda (531967), Singapur (104419), Taiwan (1259082) y Sur África (2004/2975), ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Estados Unidos (US6,790,837), India (213086) y México (256828). Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad”* (Fl. 87).

Al respecto, se considera que las patentes otorgadas en otras oficinas no sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad, como quiera que, en materia de patentes, imperan los principios de territorialidad y de autonomía, según los cuales los derechos de propiedad industrial se circunscriben al ámbito geográfico y normativo en el que se concedieron, de tal manera que cada país es autónomo al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención.

Así mismo, es preciso recordar el principio de independencia en relación con el estudio de patentabilidad que realizan otras oficinas de patentes. Este principio

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 4.874.1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

significa que: *"cada país miembro juzgara (sic) la validez de las patentes que otorgue conforme a sus reglas generalmente aplicables a tales patentes, sin alterar sus efectos en función de las reglas o estado jurídico que correspondan a la misma invención patentada en otros países de la Unión o fuera de esta"*³.

Al respecto, el Tribunal de Justicia Andina señala:

"El sistema de otorgamiento de patentes que se adoptó en la Comunidad Andina se encuentra soportado en la actividad autónoma e independiente de las Oficinas Competentes en cada País Miembro. Dicha actividad, que aunque de manera general se encuentra regulada por la normativa comunitaria, deja a salvo la mencionada independencia y es así...como regula el procedimiento para la obtención de una patente e instaura en cabeza de las Oficinas Nacionales Competentes el trámite del procedimiento y del respectivo examen de patentabilidad.

Que se haya obtenido una patente de invención en un País Miembro no significa que indefectiblemente se deba conceder dicha patente de invención en Otro País Miembro, así como si se ha negado la solicitud de patente de invención en un País Miembro se deba negar igualmente en otro.

Lo mismo ocurre en relación con patentes obtenidas en países no miembros de la Comunidad Andina".

Así mismo, el Tribunal señala:

*"No se está afirmando que la oficina de patentes no tenga límites a su actuación y que no puede utilizar como precedentes sus propias actuaciones. Lo que está diciendo es que la oficina de patentes tiene la obligación en cada caso de hacer un análisis de patentabilidad de conformidad con la normativa vigente y teniendo en cuenta los aspectos y pruebas que obran en cada trámite. Además, los límites a la actuación administrativa de dichas oficinas se encuentran dados por la propia norma comunitaria y las acciones judiciales para defender la legalidad de los actos administrativos proferidos"*⁴.

Así las cosas, cada oficina de patentes es autónoma de realizar los análisis correspondientes y, según los resultados, de tomar una decisión, siempre y cuando se cumpla con las disposiciones normativas que regulan la materia.

Y, sobre el argumento relacionado con el artículo 46 de la Decisión 486, cabe

³ Proceso 51 IP 2008, refiriéndose a convenio de París, el Dr. Guillermo Cabanellas.

⁴ Proceso 51 IP 2008

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN N° 48741
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/04-038162

decir que la normatividad andina es clara al indicar que la oficina nacional podrá reconocer los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera, de tal manera que es facultativo de cada oficina tener en cuenta dichos análisis o resolver con base en sus propios análisis y exámenes realizados.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

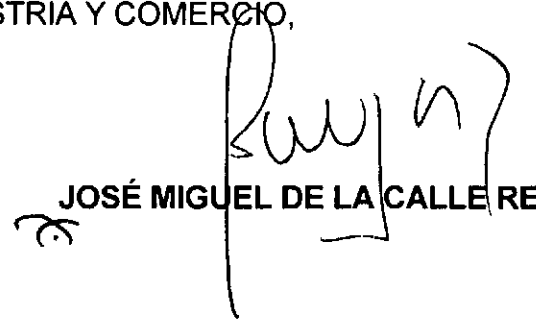
ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMULACIONES DE JARABE DE RIBAVIRINA".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad SCHERING CORPORATION, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **15 SET. 2010**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Calle 100 No. 8A – 37. Piso 10
Bogotá D.C.


202067

Página 10 de 10