

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

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

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 26 de octubre de 2005 con el N° 05109276-00000000, por la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INTERLEUKIN-6", que corresponde a la solicitud internacional PCT/JP 2004/006211 del 28 de abril de 2004.

SEGUNDO: Que una vez efectuado el examen de forma, en cuanto los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, 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 N° 10483, notificado el 20 de agosto de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la falta de nivel inventivo.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escrito radicado el 23 de diciembre de 2010, atendió de forma oportuna el requerimiento efectuado a la solicitud y presentó aclaraciones.

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 reivindicaciones 1 y 2, contenidas en el folio 225, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

54
19019

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

6.1. Objeto de la invención.

La invención se relaciona con métodos de tratamiento de enfermedades relacionadas con interleukina 6, mediante la combinación de un antagonista de interleukina-6 (antagonista IL-6) con inmunosupresores.

El problema planteado en la solicitud es obtener composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con interleukina IL-6.

Para solucionar el problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica de un antagonista de interleukina -6 (antagonista IL-6) con inmunosupresores.

6.2 Determinación del estado de la técnica.

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo.

La fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 28 de abril de 2003, que corresponde a la solicitud GB 0309619.5.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 264 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
D3	Methotrexate, B.N Cronstein, J.R. Bertino, 2000, páginas 71-75	'Methotrexate diminishes phlogiston production and responses'	2000
D4	US 2001/0001663	'Chronic rheumatoid arthritis therapy containing IL-6 antagonist as effective component'	24/05/2001

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento 'Methotrexate, B.N Cronstein, J.R. Bertino, 2000' (en adelante llamado D3), enseña las propiedades farmacológicas del metotrexato en monoterapias y terapias combinadas, al igual que sus usos en artritis reumatoide.

El documento US 2001/0001663 (en adelante llamado D4), enseña las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la artritis crónica reumatoide, mediante el empleo de un antagonista IL-6, tal como un anticuerpo IL-6 o IL-6R como componente efectivo, donde el anticuerpo de preferencia es el PM-1.

6.3. Nivel inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la 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"*.

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."

Con respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

‘Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador 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...’. [9]

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 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 (...) [11]’¹

Al efectuar la correspondiente comparación técnica fue posible concluir que existen las siguientes características técnicas entre la materia reivindicada y las enseñanzas del estado del arte:

Características esenciales	D3	D4
-Composición	√ La composición se encuentra mediante en una combinación farmacéutica	√ Composiciones de anticuerpos monoclonales
-Antagonista de interleukine-6: Anti-interleukin-6 (anti-IL-6R): PM-1 -Anticuerpo monoclonal	El anticuerpo monoclonal es contra CD4 ⁺ T	√ El anticuerpo monoclonal es PM-1 y es anti-IL-6R
-Inmunosupresor-Metotrexato	√ Metotrexato	No se reporta con un inmunosupresor

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 119019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

La reivindicación 1 de la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un antagonista de interleukin-6 y un inmunosupresor, caracterizada porque el antagonista de interleukin-6 es un anticuerpo receptor anti-interleukin-6 (anti-IL-6R), el cual es un anticuerpo PM-1 y el inmunosupresor es metotrexato (MTX).

El estado de la técnica más cercano es el documento D3, pues enseña estudios de combinación de anticuerpos monoclonales con metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide (Pág. 72 y 80).

Este documento además enseña que las citoquinas IL-6, entre otros, se encuentra entre las responsables de las manifestaciones de artritis reumatoide. Los efectos de la terapia de metotrexato sobre la respuesta y la producción de citoquinas, ha sido ampliamente estudiada en animales, pacientes y células aisladas. (Pág. 73). Una variedad de proteínas antiinflamatorias han sido medidas en el suero de pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato. De éstas, la que más consistentemente ha disminuido en el suero, es IL-6. Las concentraciones en suero de IL-6, declinaron después de la terapia con metotrexato.

El documento D3 además divulga los resultados de emplear metotrexato en artritis reumatoide frente a las interleuquinas IL-6, donde se obtiene que son reducidos durante el proceso de inflamación y cuyo efecto técnico logrado es reducir el proceso de la inflamación en artritis reumatoide (Pág. 73 a 76).

Las composiciones objeto de esta solicitud se diferencian de las composiciones en combinación del documento D3, en que contienen un anticuerpo PM-1. El hecho de incluir como anticuerpo monoclonal PM-1 en las composiciones que se daban a conocer en el documento D3, no evidencia que las composiciones de PM-1 y metotrexato presenten un efecto sinérgico en el tratamiento de artritis reumatoide.

El problema técnico objetivo es obtener composiciones farmacéuticas alternativas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con interleukina IL-6.

El documento D4 describe una manera de solucionar el problema técnico, pues enseña las composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la artritis crónica reumatoide mediante el empleo de un antagonista IL-6, tal como un anticuerpo IL-6 o IL-6R como componente efectivo, donde el anticuerpo de preferencia es el PM-1 (Pág. 2, 0026-0027; Pág. 6, 0077).

Así las cosas, la reivindicación 1 resulta obvia para el experto en la materia, quien enfrentado al problema de obtener composiciones farmacéuticas para el tratamiento de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

enfermedades relacionadas con interleukina IL-6, incluiría un anticuerpo monoclonal tal como PM-1, con el fin de declinar la cantidad de IL-6 que se revela en el documento D4, dentro de las composiciones en combinación que se enseñan en el documento D3, logrando de esta forma las composiciones farmacéuticas objeto de esta solicitud.

Por otra parte, debido a que la reivindicación dependiente 2 no contiene alguna característica que haga inventiva a la composición de la reivindicación 1, también carece de nivel inventivo de conformidad con lo dispuesto por el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

6.4. Sobre la respuesta de la solicitante.

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

Sobre las objeciones presentadas por falta de soporte de la materia reclamada, la solicitante manifiesta que *"...deseamos aclarar que las modalidades de uso combinado de metotrexato y un anticuerpo son conocidas, así como las tabletas de administración oral, otras formulaciones tal como gotas para los ojos (como por ejemplo las vendidas por Pfizer), son conocidas. Es por esto que la descripción original de la solicitud internacional WO2004/096273 en la página 5, último párrafo y en la página 8, en el tercer párrafo, describe que los medicamentos de la composición de la presente invención pueden ser administrados en diferentes maneras. Así, debido a que tanto el metotrexato como el anticuerpo de la presente invención pueden ser soluciones, los mismos pueden estar contenidos en una misma composición. En consecuencia, una composición que contiene metotrexato como el anticuerpo de la presente invención se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo de la solicitud, ya que una persona versada en la materia encontraría la información suficiente para la realización de la misma"*.

Al revisar la descripción original WO2004/096273, esta Superintendencia encuentra que los apartes mencionados por la solicitante están referidos a la administración de cada uno de los agentes activos como método de tratamiento. Sin embargo, al revisar el documento se aprecia que las composiciones se encuentran soportadas de tal manera que el experto en la materia las pueda realizar.

De la composición en infusión para uso clínico, se anexan los resultados de tasas de mejoramiento de ACR (Fls. 94 y 95), para la composición MRA y metotrexato, sin embargo, esto no se evidencia para las composiciones con fines comerciales de PM-1 con metotrexato, de forma tal que las supere en su efecto farmacológico.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

Señala la solicitante que:

"Así, mediante el conocimiento previo de la fecha de prioridad de la presente solicitud, acerca de la existencia de los comportamientos complejos de las citocinas, se había reportado acerca de casos en donde IL-6 se expresaba negativa en la supresión de la inflamación.

Por ejemplo, el documento anexo a este memorial (Intratracheal Injection of Endotoxin and Cytokines, Interleukin-6 and Transforming Growth Factor Beta Inhibit Acute Inflammation, American Journal of Pathology, 138(5), 1991, 1097, 1097-1101) se describe que la interleuquina-6 muestra también ser endógenamente regulada por incremento dentro del pulmón posterior al desafío intratraqueal con endotoxina, lo cual proporciona evidencia de que IL-6 puede representar un mecanismo endógeno con retroalimentación negativa para inhibir la inflamación aguda iniciada por endotoxina y mediada por citocinas. Adicionalmente, se afirma en dicho documento que 'el mecanismo de la acción antiinflamatoria de IL-6 y TGF β puede relacionarse con la habilidad de dichas citocinas para inhibir TNF α (y como se muestra en los datos presentes) y la producción de IL-1, mediante macrófagos. IL-6 derivada de un huésped es localmente regulada por incremento posterior al desafío con LPS y puede actuar como mecanismo endógeno con retroalimentación negativa para inhibir la inflamación aguda iniciada por LPS y mediada por TNF".

El artículo mencionado por la solicitante se refiere a las propiedades de la interleuquina IL-6, reportadas hacia el año 1991; sin embargo, en estudios posteriores como los que se reportaron en el documento D4, se enseña que las citoquinas IL-6 se encuentran entre las responsables de las manifestaciones de artritis reumatoide (Pág. 73).

El documento referenciado no evidencia que al emplear un anticuerpo anti-IL-6R tal como PM-1 y metotrexato, sea sinérgico y que además no se presenten expresiones negativas con el uso dichas composiciones, que anulen o disminuyan el efecto sobre las citocinas IL-6R.

Continúa señalando la solicitante que "Adicionalmente, en el documento anexo a este memorial (COMBINATION OF METHOTREXATE AND PREDNIZONE DECREASES CIRCULATING CONCENTRATIONS OF INTERLEUKIN 1B AND INTERLEUKIN 6 IN PATIENTS WITH REUMATOID ARTHRITIS, POOR CORRELATION OF CITOKINE SUPPRESSION WITH CLINICAL IMPROVEMENT, International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 12 (1), 13-21 (1999) se concluye en el resumen que "el monitoreo de concentraciones de plasma de dichas citocinas no puede predecir el efecto del tratamiento", y en la página 20, en la columna izquierda párrafo 3, se concluye que "la supresión de dichos parámetros inducidas por el tratamiento no se relaciona la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

mejora del estado clínico del paciente y no puede haber sido útil para la predicción de la eficiencia del tratamiento"

El artículo anterior describe la combinación de metotrexato con prednisona (corticoesteroide), siendo éste último un fármaco diferente al anticuerpo anti-IL-6R de la solicitud presentada. No existe una analogía química o biológica que haga parte de las composiciones de la solicitud presentada, además el resultado del efecto sobre las citocinas sólo se debe a la combinación específica de metotrexato con prednisona, donde los efectos no se relacionan.

A pesar de la diferencia de actividad biológica de la combinación antes mencionada, se anexa el documento de Evangelos Andreaskos et al, "*Monoclonal antibodies in immune and inflammatory diseases*" (Current Opinion in Biotechnology, 2002, 13:615-620), donde se cita que el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF α , puede inhibir todas las citoquinas producidas localmente en artritis reumatoide (IL-1, IL-6, IL-8) y enseña la combinación de infliximab con metotrexato (Págs. 615 y 616), allí el efecto anti IL-6 se encuentra estrechamente relacionado en el tratamiento de la artritis reumatoide.

La solicitante argumenta igualmente que: "...considerando el hecho de que en varias publicaciones, como las anexadas a este memorial, se conoce que no existe relación entre el hecho de que IL-6 es altamente expresado y en que el efecto terapéutico se obtiene mediante la inhibición de IL-6, una persona versada en la materia, tal como lo afirma el Examinador, no habría encontrado motivación alguna en las anterioridades citadas para usar un inhibidor de IL-6 para un tratamiento de una enfermedad, debido a que este hecho no puede ser base para determinar si un inhibidor de IL-6 puede ser usado para el tratamiento de una enfermedad o no".

El problema planteado en la solicitud es la necesidad de obtener un efecto sinérgico en el tratamiento de artritis reumatoide, el cual se puede solucionar con composiciones que contienen metotrexato y un anticuerpo IL-6-R, tal como es PM-1.

El experto en la materia, de acuerdo con sus conocimientos en farmacología, utilizaría compuestos que inhiben la interleuquina IL-6 con un antagonista tal como PM-1 y un agente anti-reumático o inmunosupresor como metotrexato para el tratamiento de artritis reumatoide y los incluiría en una única composición farmacéutica. El documento D3 ya enseñaba las composiciones de PM-1, las cuales se incluirían en composiciones que tienen la combinación de anticuerpos monoclonales con metotrexato (inmunosupresor) en el tratamiento de la artritis reumatoide, como lo sugiere el documento D4. (D3 Pág. 72) y D4 Fl. 185, D1-columna 23, líneas 1-5). En la solicitud no se aprecia un efecto sinérgico

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

para las composiciones PM-1, que evidencie que supera a las demás composiciones ya conocidas en este campo tecnológico para el tratamiento de artritis reumatoide.

La solicitante reitera que: *"...aunque no existiría una posibilidad en cuanto que el metotrexato disminuyera la concentración de IL-6, sería imposible predecir que el metotrexato al ser usado en combinación con un anticuerpo antagonista del receptor IL-6 se obtenga un efecto sinérgico".*

Sobre el particular es oportuno precisar que, la disminución de las citoquinas IL-6 por parte del metotrexato ya se encontraba divulgado en el documento D3 (Pág. 73), puesto que es de conocimiento para el experto en la materia, su efecto como anti-reumático; además, los resultados presentados para la composición MRA y metotrexato (MTX) de acuerdo con los cuales esta combinación es levemente sinérgica, no son evidencia de que las composiciones que contienen PM-1 y MTX sean también sinérgicas y que las logren superar.

Concluye señalando que: *"...teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada."*

Las enseñanzas del estado de la técnica llevarían al experto en la materia, a combinar dos ingredientes activos que disminuyen la interleuquina IL-6, para el tratamiento de la artritis reumatoide, de forma tal que se encuentren en una única composición farmacéutica.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "MÉTODOS PARA TRATAR ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INTERLEUKIN-6".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Luz Clemencia de Páez, en su calidad de apoderada de Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 19019
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-109276

dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los

06 ABR. 2011

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
Carrera 4 N° 72 – 35.
Bogotá D.C.

202021