

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

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 ante esta Superintendencia el 03 de octubre de 2005, con el No.05-99863, por el doctor Juan Pablo Cadena Sarmiento, en su calidad de apoderado de la sociedad GENENTECH INC y NOVARTIS AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES DE PROTEÍNA Y ANTICUERPOS DE ALTA CONCENTRACIÓN", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2004/009613 del 29 de marzo 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 Oficios Nos. 8178 y 7774, notificados el 25 de junio de 2010 y 13 de mayo de 2011, respectivamente, para que se pronunciara sobre las objeciones realizadas a la solicitud.

CUARTO: Que la solicitante, mediante escritos radicados el 5 de noviembre de 2010 y el 21 de septiembre de 2011, atendió de forma oportuna los requerimientos efectuados a la solicitud y presentó aclaraciones. Finalmente, con la respuesta del 21 de septiembre de 2011, se allegó nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 418 y 419), el cual se ajustó 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 16, contenidas en los folios 418 y 419, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

6.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar formulaciones con alta concentración de anticuerpos IgE, que son apropiadas para administración subcutánea.

El problema planteado en esta solicitud es la dificultad de obtener formulaciones líquidas de anticuerpo con alta concentración, donde los anticuerpos no formen particulados debido a la inestabilidad de la formulación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formulaciones líquidas estables que soportan altas concentraciones de anticuerpos IgE, por ejemplo ≥ 100 mg/ml proteína), que contienen entre otros HCl de Arginina, histidina, polisorbato.

6.2. Determinación del estado de la técnica

6.2.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha de presentación de la solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es el 04 de abril del 2003, que corresponde a la solicitud estadounidense No. 60/460.659.

La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el examen de patentabilidad, según obra a folio 410 reverso del expediente en estudio.

6.2.2. Documentos del estado de la técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento, anterior a la fecha de la prioridad invocada y relacionado con la materia de la solicitud en estudio:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO 02/30463	"Reduced-viscosity concentrated protein formulations"	18/04/2002
D2	Remington Farmacia. Edición 19 Tomo I, pág 899	"Tonicidad, osmoticidad, osmolalidad y osmolaridad"	1995

6.2.3 Información derivada de los antecedentes

El documento WO 02/30463 (en adelante D1) divulga formulaciones de proteína concentrada con viscosidad reducida, las cuales son particularmente útiles para administración subcutánea. La aplicación además trata el método para reducir la viscosidad de formulaciones de proteína concentrada (resumen, Fl. 396)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

El documento Remington Farmacia (en adelante D2) divulga los valores normales de osmolalidad y el rango de la misma en composiciones farmacéuticas (pág 899, Fl. 409 reverso).

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:

"[...] 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: '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 permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica. (...)'."

De acuerdo a lo mencionado, esta Oficina determina que la formulación farmacéutica reivindicada carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de los mismos es obvia a partir del conocimiento brindado por la anterioridad D1 y D2.

En efecto, realizada una comparación de las características técnicas esenciales de la materia reivindicada frente a las del estado de la técnica se obtiene la siguiente tabla comparativa:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

SOLICITUD	D1	D2
Formulación farmacéutica líquida que es estable y de baja turbidez	Formulación farmacéutica líquida, estable y de viscosidad reducida	No divulga
un anticuerpo monoclonal anti-IgE en una cantidad de 100 a 260 mg/mL	proteína en al menos una cantidad de 80 mg/mL (reivindicación 1) y tipo anticuerpos anti-IgE (reivindicaciones 27-28)	No divulga
Arginina-HCl en una cantidad de 50 a 200 mM,	sal y/o buffer que puede ser Arg-HCl en al menos una cantidad de 50-200 mM (reivindicación 3 y 9)	No divulga
histidina en una cantidad de 10 a 100 mM,	histidina en una cantidad aproximada de 100-200 mM (reivindicaciones 48 y 50)	No divulga
polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1%,	surfactante (reivindicación 19 y 65)	No divulga
pH en un rango de 5.5 a 7.0	pH en el rango entre 4.2-5.3 ó 6.5-12 (reivindicación 45)	No divulga
viscosidad cinemática inferior o igual a 50 cS	viscosidad es de 50 cS o menos (pág 5, línea 33)	No divulga
osmolalidad en un rango entre 200 mOsm/Kg y 450 mOsm/Kg		Osmolalidad normal 250 mOsm/Kg, osmolalidad del suero 275 a 295 mOsm/Kg (pag 899 col izq)

Visto lo anterior y teniendo en cuenta que para la reivindicación 1 se reclama una formulación farmacéutica líquida que es estable y de baja turbidez, que comprende:

- a) un anticuerpo monoclonal anti-IgE en una cantidad de 100 a 260 mg/mL,
 - b) Arginina-HCl en una cantidad de 50 a 200 mM,
 - c) histidina en una cantidad de 10 a 100 mM,
 - d) polisorbato en una cantidad de 0.01 a 0.1%,
- y donde la formulación además se caracteriza por tener un pH en un rango de 5.5 a 7.0, una viscosidad cinemática inferior o igual a 50 cS (0.00005 M²/s), y la osmolalidad en un rango entre 200 mOsm/Kg y 450 mOsm/Kg.

Se tiene que el documento del estado de la técnica más cercano es D1 (Fl. 396), porque divulga formulaciones de proteína con viscosidad reducida. Esta formulación contiene:

- a) proteína en al menos una cantidad de 80 mg/mL (Ver reivindicación 1)
- b) sal y/o buffer que puede ser Arg-HCl en al menos una cantidad de 50-200 mM (ver reivindicación 3 y 9)
- c) histidina en una cantidad aproximada de 100-200 mM (ver reivindicaciones 48 y 50)
- d) surfactante (ver reivindicación 19 y 65)

El pH de esta formulación varía en el rango entre 4.2-5.3 ó 6.5-12 (reivindicación 45).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

Por su parte, la viscosidad de esta formulación es de 50 cS o menos (pág 5, línea 33).

Adicionalmente, la formulación divulgada en D1 está diseñada para ser usada en aplicación subcutánea, tal como la de la solicitud y también se usa preferentemente en afecciones en la que intervienen anticuerpos anti-IgE tal como afecciones alérgicas (ver reivindicaciones 27 y 28). Incluso, en la preparación de D1 se mencionan los mismos anticuerpos el anti-IgE, el rhuMAbE25 y el rhuMAbE26 (ver reivindicación 28), que son usados en la formulación de la solicitud.

Ahora bien, la diferencia entre las formulaciones farmacéuticas presentadas en D1 y la materia reclamada en la solicitud en estudio, es que en D1 no se menciona específicamente la osmolalidad presente en la formulación, mientras que la solicitud define que la osmolalidad se encuentra en un rango entre 200 mOsm/Kg y 450 mOsm/Kg.

Dicha diferencia, no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la formulación reclamada, como quiera que no presenta una mayor actividad inhibitoria en la formación de particulados de anticuerpo.

El problema resuelto por la solicitud es proveer una formulación farmacéutica con alta concentración de anticuerpos que presente una osmolalidad entre 200 y 450 mOsm/Kg, lo cual le confiere una menor turbidez a la formulación.

Sin embargo, la solución propuesta resulta obvia, puesto que el experto en la materia sabe que la osmolalidad requerida para soluciones inyectables debe ser cercana a la osmolalidad presente en el suero normal, es decir, una osmolalidad aprox de 285 mOsm/Kg, con un rango no mayor de 50 mOsm por encima o por debajo de ese valor, tal como lo divulga el documento Remington Farmacia, 1995 (D2) (pág. 899).

Con esta información, la persona del oficio normalmente versada en la materia sabe que la formulación farmacéutica inyectable debe estar dentro del rango estipulado para la osmolalidad normal y por tanto, ajustará su formulación a la misma.

Teniendo en cuenta lo anterior, a partir de la información de formulación farmacéutica de baja viscosidad y alta concentración de anticuerpo divulgada en D1 y la información sobre osmolalidad que debe poseer cualquier solución inyectable divulgada en D2, el desarrollo reclamado carece de actividad inventiva e incumple el artículo 18 de la Decisión 486.

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:

Respecto a las objeciones a las reivindicaciones, la solicitante argumenta que el alcance de las reivindicaciones no debe ser limitado al anticuerpo anti IgE rhuMAbE-25 puesto que la restricción de las reivindicaciones a los anticuerpos anti IgE está

Página 5 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

sustentada en la descripción. Además, manifiesta la solicitante que la mención del anticuerpo anti IgE rhuMabE-25 corresponde sólo a la ejemplificación en la solicitud y no debe ser limitada a esta (Fl. 415 párrafo 1).

Realizada la revisión de la solicitud, esta oficina acepta los argumentos presentados y retira la objeción a las reivindicaciones.

Sobre el problema solucionado por la solicitud y el documento D1, la solicitante argumenta:

"En el campo de las composiciones farmacéuticas que contienen anticuerpos, existe una necesidad de composiciones líquidas altamente concentradas. Sin embargo, esta necesidad no se soluciona simplemente al adicionar más anticuerpos, puesto que en las composiciones conocidas (como aquellas de D1) se forman particulados al elevar la concentración de anticuerpos, lo que comúnmente está asociado con la turbidez de la solución. Los particulados, y por ende una turbidez alta, son indeseables en las composiciones farmacéuticas dado que influyen directamente en la estabilidad de la composición" ((Fl.415 párrafo 3) (...) "una persona versada en la materia no buscaría en las enseñanzas de D1 una solución al problema técnico planteado en la presente invención como es el de obtener una formulación de anticuerpo monoclonal de alta concentración con baja turbidez en la medida que D1 no reconoce en ningún momento el problema de turbidez asociado con este tipo de formulaciones" (Fl. 416 párrafo 1).

Sobre este particular esta oficina desea aclarar que para la persona del oficio normalmente versada en la materia, es conocido el hecho que hay una relación entre la viscosidad y la turbidez para obtener estabilidad en una formulación.

De esta manera, el documento D1 también afrontaba el problema de la formación de particulados durante el procesamiento y/o almacenamiento de las formulaciones de proteínas y particularmente en formulaciones con anticuerpos e indica que usualmente este problema se soluciona con la adición de surfactantes en la formulación líquida reconstituida (pág. 1, línea 26-30 D1). Lo anterior evidencia, que el problema planteado en la solicitud en estudio y D1 era el mismo.

Adicionalmente, se llama la atención del solicitante sobre el hecho que la forma como la presente solicitud y D1 resuelven el problema es la misma, puesto que las dos composiciones sólo difieren en el parámetro de osmolalidad, que esta en el rango normal para una formulación líquida inyectable subcutánea, tal como se explicó en el numeral 6.3 de esta Resolución.

Por tanto, aún cuando D1 no mencione de manera explícita la turbidez, la forma como resuelve el problema de generación de particulados en la formulación de anticuerpos anti-IgE con los excipientes particulares empleados y a partir de ensayos sobre viscosidad de la formulación, hace que dicha turbidez también sea superada.

La solicitante además argumenta sobre las concentraciones de anticuerpos empleadas en D1:

"Particularmente, notamos que D1 enseña composiciones con concentraciones de anticuerpo de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

40mg/ml, considerablemente alejadas de las altas concentraciones (100 a 260 mg/ml) divulgadas en la reivindicación 1 de la presente solicitud" (Fl. 416 párrafo 1).

Sobre este particular, esta oficina llama la atención del solicitante sobre el hecho que D1 hace pruebas con diferentes concentraciones de anticuerpo (anti-IgE), particularmente con concentraciones de 125 mg/ml (ejemplo 3, pág 40, línea 26), 80 mg/ml (ejemplo 4, pág 41, línea 6) y 130 mg/ml (ejemplo 6, pág 42, línea 6). De esta manera, resulta evidente que D1 había ensayado formulaciones con alta concentración de anticuerpo, incluyendo el rango reclamado en la solicitud.

Sobre D2 la solicitante manifiesta:

"hemos notado que D2 es un libro de referencia que enseña conceptos básicos de formulaciones farmacéuticas. Este documento no enseña específicamente formulaciones que incluyen anticuerpos monoclonales anti-IgE, y de ninguna manera plantea el problema de la turbidez en soluciones de anticuerpos anti-IgE altamente concentradas. Por tanto, una persona versada en la materia no buscaría soluciones al problema técnico de la presente solicitud en D2" (Fl. 416, párrafo 2)

Con relación a lo anterior, esta oficina desea manifestar que efectivamente el hecho que D2 sea un libro de referencia evidencia que el conocimiento sobre los valores de osmolalidad que debe tener una formulación líquida inyectable para administración subcutánea, son conocidas para la persona del oficio normalmente versada en la materia. Dicho rango es esperado para una formulación de dichas características y no puede considerarse un aporte sustancial por parte de la formulación de la solicitud.

Sobre los aportes de la solicitud, específicamente el estudio de la turbidez en la composición (ejemplos 5 y 6 de la descripción), el solicitante menciona:

"la composición reivindicada se obtiene una turbidez baja a altas concentraciones del anticuerpo, lo que constituye un aporte significativo al estado de la técnica" (Fl. 417, párrafo 1).

Respecto a este aporte, esta oficina resalta que los estudios obtenidos en D1 y las formulaciones allí divulgadas también lograban obtener formulaciones estables de anticuerpos en alta concentración, inclusive del mismo anticuerpo y en el mismo rango de concentración, empleando los mismos excipientes y en las mismas concentraciones que la composición de la solicitud. Por tanto, con esta misma formulación también se lograba superar el problema de la turbidez en formulaciones con alta concentración de anticuerpos.

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

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada

Página 7 de 8

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1723261270

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 9826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/05-99863

"FORMULACIONES DE PROTEÍNA Y ANTICUERPOS DE ALTA CONCENTRACIÓN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Juan Pablo Cadena, en su calidad de apoderado de la sociedad GENENTECH INC y NOVARTIS AG, 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.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 28 Feb 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),



ADOLFO LEÓN VARELA SÁNCHEZ

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
Carrera 7 No.16 – 56 PISO 9
Bogotá D.C.

Elaboró: Natalia Lamprea Bermudez ✓
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓
Revisó: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓