

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el
numeral 34 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 9826 del 28 de febrero de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "FORMULACIONES DE PROTEÍNA Y ANTICUERPOS DE ALTA CONCENTRACIÓN", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que no cumplió con el requisito de nivel inventivo, por tratarse de materia sugerida por el arte previo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 2 de abril de 2012, con el número 05-099863-00012-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, las sociedades Genentech INC. Y Novartis AG., interpusieron recurso de reposición contra la citada resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primera medida, las sociedades recurrentes mencionan que los documentos D1 y D2, citados como arte previo por esta Oficina, no divulgan ni formulan una solución al problema técnico planteado en la solicitud, el cual es proporcionar una formulación farmacéutica de un anticuerpo anti IgE de alta concentración con baja turbidez, baja viscosidad y osmolalidad isotónica. Así, el documento D1 proporciona una formulación farmacéutica líquida de anticuerpo IgE altamente concentrado con baja viscosidad, pero no se divulga el tipo de sal, aminoácido o sistema buffer que resolvería el problema de la turbidez que soluciona la solicitud presentada. Igualmente, la solicitud y la anterioridad solucionan problemas distintos, pues mientras que el documento D1 proporciona una composición de baja viscosidad, la solicitud que se presenta posee una formulación con baja turbidez.

Del mismo modo, las accionantes argumentan que en la anterioridad D1, el clorhidrato de arginina no fue suficiente para reducir la viscosidad de formulaciones allí presentes, por tal motivo la persona medianamente versada en la materia técnica no se vería motivada a utilizar la arginina para la reducción de la viscosidad.

En este mismo sentido, se encuentran de acuerdo con los argumentos de la Oficina donde se afirma que la anterioridad D1 aunque no menciona explícitamente la turbidez, sí soluciona el problema expuesto en la solicitud estudiada. La razón de esta discrepancia se basa en que la turbidez y la viscosidad son dos problemas técnicos diferentes y la anterioridad aludida no enseña una composición que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

contenga clorhidrato de arginina, histidina y polisorbato para reducir el problema de turbidez; además, la mención de la adición de surfactantes para evitar la formación de particulados sin ejemplos no es válida para inferir que las composiciones solucionaban el problema de la turbidez.

Ahora bien, arguyen que la tabla comparativa presentada en la Resolución objeto del presente recurso *"ha utilizado las enseñanzas de 6 reivindicaciones diferentes de D1 para realizar la comparación con la formulación reivindicada. Observamos entonces que la señora examinador (sic) ha fallado en revelar una formulación específica de un anticuerpo monoclonal con las características de la reivindicación 1. Así las cosas, nos cuesta entender que D1 sea el estado de la técnica más cercano toda vez que la señora examinadora no ha revelado una sola formulación con similares características a la acá reivindicada sino que por el contrario ha tenido que recurrir a las enseñanzas de varias reivindicaciones de D1 para llegar a la formulación objeto de la invención"*. Adicionalmente, se encuentran en discrepancia con el problema que ha redefinido el examen de patentabilidad, según el cual se requiere proporcionar una formulación con osmolaridad entre 200 y 450 mOsm/Kg y menos turbidez, ya que sostiene que el problema es la necesidad de proporcionar una formulación con baja turbidez, viscosidad y osmolaridad.

De igual manera, afirman que en documento D1, ejemplo 2, la adición de sal (cloruro de sodio) disminuyó la viscosidad pero aumentó la osmolaridad y, según la figura 5 de la solicitud, la adición de sales (cloruro de magnesio y cloruro de calcio) disminuyó la turbidez pero aumentó la osmolaridad. Por lo tanto, consideran que la formulación reivindicada que contiene clorhidrato de arginina, histidina y polisorbato y presenta baja turbidez, viscosidad y osmolaridad aceptable, posee tiene nivel inventivo. Al mismo tiempo, sostienen que la viscosidad de la formulación de la anterioridad D1 no es comparable con la de esta solicitud, pues la concentración que se observa en el documento D1 (Ej. 3) es de 40 mg/mL pero la de la solicitud presentada es de 100 a 260 mg/mL. A la par, la turbidez de la formulación del documento D1 no es comparable con la de esta solicitud porque la concentración de D1 (Ej. 4) es de 80 mg/mL pero la de esta solicitud es de 100 a 260 mg/mL.

Por último, sustentan que las formulaciones del estado de la técnica tenían tendencia a formar agregados de partículas, después de que el polvillo (liofilizado) se suspendía en agua, de lo cual resultaba que la solución se veía turbia, mientras que en la formulación de la presente solicitud se está solucionando dicho problema toda vez que es poco turbia.

Por las razones expuestas con anterioridad, solicitan que se revoque la resolución impugnada y en su lugar se conceda la patente para la solicitud estudiada.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

En primer término, esta Oficina observa que la formulación de la solicitud presentada contiene: anticuerpo anti IgE, arginina, histidina y polisorbato; asimismo, presenta pH 5,5 a 7,0, viscosidad menor o igual a 50 cs y osmolaridad de 200 a 450 mOsm/kg.

De otro lado, la anterioridad D1 da a conocer formulaciones que, contienen anticuerpo anti IgE (reivindicaciones 27 y 28), arginina (reivindicaciones 3 y 9), histidina (reivindicaciones 48 y 50) y surfactante (Pág. 3, línea 30, y Pág. 4, línea 13 y reivindicaciones 19 y 62) y además presenta pH 4,2 a 5,3 o 6,5 a 12,0 (reivindicación 45) y viscosidad menor o igual a 50 cs (Pág. 5, línea 33).

Por lo anterior, se observa que el documento D1 no menciona que la formulación debe tener un grado de osmolaridad de 285 (+/- 50), pues como bien sabe y entiende la persona versada en la materia técnica, los líquidos de las inyecciones siempre deben contener una disolución salina isotónica con la sangre, porque si se inyectara agua directamente, los eritrocitos de la sangre la absorberían por ósmosis hasta estallar. Esto se explica claramente en la anterioridad D2, la cual representa el estado de la técnica que es normalmente conocido por la persona versada. Por tanto, diseñar una formulación que tenga la osmolaridad requerida, no requiere esfuerzo inventivo del formulador.

Ahora bien, los ejemplos incluidos en esta solicitud muestran de manera resumida y en conjunto, los siguientes efectos: (1) se observa en la página 92 de la descripción donde se presenta la comparación de la potencia y la turbidez de dos composiciones, una de ellas contiene arginina+histidina y la otra contiene trehalosa+histidina; de acuerdo con los resultados, al cabo de 14 o 16 meses las dos presentan el mismo grado de potencia y de turbidez, así:

Arginina + Histidina			
T°	t' meses	Potencia	Turbidez
5 °C	1	100	0,27
	16	83	0,27
30 °C	1	91	0,25
	16	28	0,54

Trehalosa + Histidina			
T°	t' meses	Potencia	Turbidez
5 °C	1	92	0,20

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

	14	83	0,20
30 °C	1	77	0,20
	14	30	0,50

Como se puede observar, las dos composiciones logran grados de potencia y turbidez similares, siendo incluso ligeramente superior la composición que contiene trehalosa+histidina.

De la misma manera, en la página 94 se observa que (2) la adición de polisorbato reduce la formación de partículas, (3) la adición de mayor concentración salina disminuye la turbidez y (4) la adición de arginina proporciona más estabilidad que la de cloruro de magnesio y la de cloruro de calcio. La Pág. 95 presenta (5) que la adición de arginina+histidina es más estable que otras y (6) la adición de arginina evita que el anticuerpo E25 forme gel.

Ahora bien, se aprecia que el resultado del ensayo (5) es contrario al resultado del ensayo (1), es decir, que no son consistentes por lo cual puede afirmarse que no son evidencia de algún efecto técnico sorprendente que haya sido causado por los excipientes de la formulación de esta solicitud. Por ende, dado que no hay evidencia de que la formulación reivindicada proporcione algún efecto técnico que sea sorprendente para la persona versada en la materia técnica, ésta se considera obvia y, en consecuencia no posee nivel inventivo.

De otro lado, en el estado de la técnica es conocido que si se aumenta la saturación iónica por la adición salina la viscosidad disminuye (el documento D1, ejemplos), que es uno de los requerimientos que se desea cumplir. De manera que la persona versada, ante la necesidad de evitar que ese aumento en la adición salina forme partículas de proteína por su tendencia a la agregación, recurre, sin necesidad de esfuerzo inventivo alguno a la conocida adición de surfactantes.

En este mismo sentido, se aclara a las sociedades solicitantes que las formulaciones de la anterioridad D1 que contienen clorhidrato de arginina (reivindicaciones 3 y 9), tienen baja viscosidad (Pág. 5, línea 33), es decir viscosidad menor o igual a 50 cs, de la misma manera que las formulaciones de esta solicitud. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia no tendría inconveniente en incluir arginina en este tipo de formulaciones, porque su presencia no parece afectar la turbidez ni la viscosidad. Igualmente, lo que muestra el documento D1 es que el aumento de adición salina logra la disminución de la viscosidad, la cual no es efecto de aumento de succinato; por tal motivo, el documento D1 da solución a la necesidad de bajar la viscosidad, aumentando la concentración salina y la necesidad de bajar la turbidez que pueda presentarse

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

por la alta concentración salina, estaba al alcance de los conocimientos de la persona versada, quien sabe y entiende que los surfactantes mantienen disgregada la película en el vehículo y, al mismo tiempo evitan su tendencia a la agregación, es decir, a la formación de partículas visibles al ojo humano y de tal manera ocasionan turbiedad.

En cuanto a los argumentos expuestos por las recurrentes, relacionados con la turbidez y viscosidad de la invención presentada, esta Oficina, tal como lo mencionó en líneas precedentes, reitera que la anterioridad D1 ya había solucionado previamente el problema de formación de particulados con la adición de surfactantes, como puede observarse en la Pág. 3, línea 30, y Pág. 4, línea 13 y en las reivindicaciones 19 y 62 y, aunque el documento D1 no mencione explícitamente la turbidez, la persona versada entiende que este problema había sido superado con la adición de estos surfactantes. De esta manera, se entiende que un problema es la turbidez, que se solucionaba previamente en el estado de la técnica con la adición de surfactantes y otro problema es la viscosidad, el cual también se solucionaba previamente en el estado de la técnica con la adición de alta concentración salina.

Por otra parte, en lo referente a la aseveración según la cual indican que el documento D1 no revela una formulación con las mismas características de la formulación de la reivindicación 1 de la solicitud presentada, este Despacho insiste que, aunque dicha anterioridad no divulgue un ejemplo específico que contenga anticuerpo anti IgE, arginina e histidina y polisorbato simultáneamente, si divulga en los ejemplos 1 a 7 que contienen cada uno de estos auxiliares y enseña en los ejemplos 6 y 7 que el pH tiene una influencia importante sobre la viscosidad y que esta se minimiza con la adición de solución salina. Además todas estas composiciones tienen pH 6,0 (que está incluido dentro del intervalo reivindicado en esta solicitud que es de 5,5 a 7,0), viscosidad menor o igual a 50 cs y osmolaridad de 200 a 450 mOsm/kg.; de manera que, si bien estos ejemplos no afectan la novedad de la invención presentada, sí indican de manera clara el tipo de componentes que debe incluir una formulación del anticuerpo anti IgE, por lo cual se afecta el nivel inventivo de la solicitud.

Al mismo tiempo, en lo relacionado con los argumentos expuestos por las sociedades accionantes acerca de la adición de excipientes y, específicamente con el ejemplo 2 del documento D1, la Oficina recalca que el mencionado ejemplo muestra que la adición de sal (cloruro de sodio) disminuyó la viscosidad pero aumentó la osmolaridad; de manera tal que no es sorprendente para la persona medianamente versada en la materia que la adición de solución salina (iónica) disminuya la viscosidad, porque este hecho ya se había ensayado en el dicho documento. Ahora bien, el hecho de que al aumentar la concentración salina aumente también la osmolaridad es aún más esperado por la persona versada, toda vez que, como divulga el documento D2, esta concentración salina es la que causa que la solución ejerza presión osmótica sobre la membrana celular y por esto el grado de osmolaridad se balancea durante la etapa de formulación con la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

adición de sal.

Asimismo, para esta Oficina el hecho, según los solicitantes en la figura 5 de la solicitud la adición de sales cloruro de magnesio y cloruro de calcio haya aumentado la osmolaridad, es el resultado de un ensayo de rutina para el formulador, quien esperaría con certeza que el aumento en la concentración de estas sales lograra aumento de la osmolaridad, como ya se explicó anteriormente. A su vez, el hecho que estas sales hayan disminuido la turbidez, no parece tener relación con el objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, dado que el tipo de sal no parece ser una característica esencial de la formulación reivindicada. De manera que la formulación reivindicada que contiene anticuerpo anti IgE, clorhidrato de arginina, histidina y polisorbato no tiene nivel inventivo

En este sentido, es oportuno manifestarles a las accionantes que las formulaciones expuestas en el documento D1 sí son comparables con la invención estudiada, toda vez que en su reivindicación 1 menciona que la concentración de anticuerpo anti IgE es de 100 260 mg/ml y los ejemplos 3 y 6 del documento D1 contienen concentraciones de 125 y 130 mg/ml, respectivamente, las cuales, como se observa, están incluidas dentro del rango reivindicado, por lo que claramente estos ejemplos se encuentran anulando el nivel inventivo de la formulación reivindicada.

El conclusión, el clorhidrato de arginina es uno de los excipientes más comunes conforme lo expuesto en la anterioridad D1 (Pág. 3, líneas 23 y 24), además, en el ejemplo 2 divulga que la adición de sal (es decir un compuesto iónico tal como el cloruro de sodio) disminuye la viscosidad. Como consecuencia de lo anterior, la persona medianamente versada en la materia técnica incluiría otro compuesto iónico, tal como lo es el clorhidrato de arginina, con el fin de disminuir la viscosidad de manera que la solución al problema que consiste en haber incluido clorhidrato de arginina y haber evitado así la formación de gel se encontraba previamente sugerido en el documento D1.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en Resolución N° 9826 del 28 de febrero de 2012, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades Genentech INC. y Novartis AG., o a quienes hagan sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 5160

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/05-99863

alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE
Dada en Bogotá D.C., a los 19 Feb 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
jcadena@bc.com.co

Elaboró: Mario Andres Carvajalino ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓