

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11920

Ref. Expediente N° 14000419

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

En ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el numeral 34 del artículo 3 del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución No. 11845 del 15 de marzo de 2017, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIONES LIOFILIZADAS QUE COMPREDEN ALTAS CONCENTRACIONES DE RITUXIMAB O OCRELIZUMAB (2H7) O OBINUTUZUMAB (GA101)”, con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 27 de abril de 2017 con el No. NC2017/0004262, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad F. HOFFMANN - LA ROCHE AG., por conducto de su apoderada, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

2.1. Del arte previo base de la denegación

En primer término, la sociedad recurrente manifiesta su inconformidad frente a los motivos de la denegación, dado que considera que “...la presente invención sí cumple con los requisitos de nivel inventivo exigidos por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000”, lo cual anuncia que demostrará brindando los respectivos argumentos técnicos “...que además establecerán que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 mencionado”.

A continuación, señala las principales características y ventajas técnicas asociadas a la materia revelada en la solicitud de patente negada, a la luz de lo cual concluye que “las formulaciones farmacéuticas para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 de la presente invención, constituyen una novedosa e inventiva invención. Asimismo, sus elementos con sus características técnicas esenciales se evidencian a lo largo de la descripción de la solicitud”.

Frente a las enseñanzas del arte previo, destaca “que existen diferencias significativas entre las enseñanzas encontradas en estos documentos y la materia reclamada en la solicitud en estudio”.

En seguida, resalta que “...el documento D1 (US20060024300) se refiere en general a variantes .v16 del anticuerpo anti-CD20 monoclonal humano 2H7.” Y, agrega que “...es evidente que este documento no se refiere a una formulación de dosis alta o a una co-formulación concretamente con una enzima hialuronidasa para la administración subcutánea. En consecuencia, el documento D1 no podría afectar la actividad inventiva de la presente solicitud”



Resolución N° 11920

Ref. Expediente N° 14000419

En referencia al documento D2, la recurrente resalta que “...se refiere a la actividad relativa de la proteína rHuPH20 en sí misma...y no a una cantidad de la proteína rHuPH20 con relación a una segunda proteína diferente. Por lo tanto, en la página 434, columna izquierda del documento del arte D2 no se describe o se sugiere un anticuerpo CD20 y una enzima rHuPH20 como una co-formulación, ni tampoco da sugerencia alguna de una concentración a 1000 a 16000 U/ml o a 2000 a 12000 U/ml de rHuPH20 en una formulación farmacéutica, ya que en lugar de ello, el documento D2 da a conocer una formulación que comprende solamente la enzima rHuPH20, y a una concentración de 150 U/mL (columna 1 en la página 436 de D2).”

2.2. Del efecto técnico de la solicitud

La recurrente resalta que la invención, tal y como se encuentra reclamada, “describe **formulaciones altamente concentradas** que comprenden anticuerpos seleccionados de Rituximab, Ocrelizumab y Obinutuzumab co-formulados con altas concentraciones de enzima hialuronidasa rHuPH20, las cuales sorprendentemente tienen una estabilidad a largo término de tiempo”. -Negrilla y subraya del texto original-.

De manera adicional, insiste que “...lograr una estabilidad alta durante un periodo de tiempo prolongado es considerado una característica sorprendente, porque de hecho, dentro del estado del arte se encuentra que altas concentraciones de enzima hialuronidasa rHuPH20 pueden ocasionar impactos negativos en la estabilidad de las formas concentradas para la administración subcutánea mencionada”.

Complementa lo anterior, señalando que “...el Rituximab es conocido por ser susceptible al fenómeno de agregación, incluso a bajas concentraciones (0,2 a 10 mg/ mL). Lo anterior fue establecido por Andersen et al. (Protein Science 19: 279-290 (2010), (Anexo II)) quién evaluó la agregación de IgG1 usando Rituximab como un sistema modelo”. Y que “asimismo, se conoce que las composiciones de Rituximab incluyen variantes de carga (Moorhouse et al. J. Pharm Biomed Análisis 16: 593-603 (1997), (Anexo III)), y la alteración de la distribución de tales variantes podría potencialmente alterar las actividades biológicas del anticuerpo.”

Adelante señala que “considerando el potencial que tiene el Rituximab a agregarse a incluso concentraciones relativamente bajas (por ejemplo 0,2 a 10 mg/mL) tal y como se señaló anteriormente, es sorprendente que la preparación de formulaciones de alta concentración de Rituximab (por ejemplo, aproximadamente 50-350 mg/mL) se mantenga estable durante largo tiempo de almacenamiento, tal y como se encuentra mencionado en la presente invención.”

Concluye este punto asegurando que “...los resultados experimentales descritos en el Ejemplo 1 de la presente invención, son sorprendentes para el experto en la técnica. De esta manera y en vista de las inestabilidades conocidas de Rituximab, Obinutuzumab, Ocrelizumab y rHuPH20 y la anticipada incompatibilidad indicada anteriormente, una persona experta en la materia no habría esperado que una coformulación de los componentes mencionados, sea estable en las condiciones de conservación pertinentes y más aún, permanecer estable durante largos periodos de tiempo (hasta 26 semanas) tal y como se da a conocer en los datos experimentales en las tablas de las páginas 102-111 de la memoria descriptiva de la presente invención”.

Para demostrar sus argumentos, adjunta: Reporte Preliminar Internacional de Patentabilidad de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (equivalente) (Anexo I); los artículos de Christian Beyschau Andersen et al (Anexo II), K.G. Moorhouse et al (Anexo III), y Steven J. Shire et al (Anexo IV); así como copia de la patente US 2795529 (Anexo V).

Ref. Expediente N° 14000419

2.3. Sobre el análisis de nivel inventivo

En relación con el análisis de nivel inventivo, la recurrente asegura respecto de las enseñanzas de los documentos del estado del arte referenciados *“...que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como ‘hindsight’ o análisis ‘Ex post facto’.*

Agrega que *“en este sentido y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no ‘saltar a la vista de manera clara y directa’ a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, una formulación farmacéutica estable como la de la presente invención, es claro que los documentos del arte no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.”*

Al final concluye que *“como consecuencia de lo anterior, me permito resaltar que dado que la solicitud denegada sí se ajusta completamente a los requerimientos establecidos por la Decisión Andina 486, al negar el privilegio de patente ese Despacho claramente contraviene el Artículo 18 de dicha Decisión.”*

2.4. Petición

De acuerdo con lo expuesto, la recurrente solicita *“...proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y de los argumentos presentados y revocar la Resolución Número 11845, para conceder el privilegio de patente solicitado.”*

TERCERO: Conforme a lo establecido en el inciso segundo del artículo 79 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo y en el numeral 5.3.1., del Capítulo Quinto del Título I de la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, mediante Oficio N° 6286 del 3 de mayo de 2017, se corrió traslado a las sociedades LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. y TECNOQUÍMICAS S.A., en su calidad de opositoras, para que, si lo estimaran conveniente, hicieran valer sus argumentaciones en relación con el recurso interpuesto por la sociedad solicitante F.HOFFMANN - LA ROCHE AG y las pruebas allí aportadas.

No obstante lo anterior, vencido el término de traslado las sociedades opositoras LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S. y TECNOQUÍMICAS S.A., no realizaron pronunciamiento oportuno alguno.

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

4.1. Del arte previo identificado

Observa el Despacho que la recurrente considera que *“...la presente invención sí cumple con los requisitos de nivel inventivo exigidos por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000”, y “...que el análisis realizado es incorrecto, toda vez que se interpreta de manera errónea tanto la invención como el arte previo; constituyéndose por lo tanto la negación de la solicitud en una clara violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 mencionado”. Alega “que existen diferencias significativas entre las enseñanzas encontradas en estos documentos y la materia reclamada en la solicitud en estudio”.*

Sobre las anteriores anotaciones, resulta importante no perder de vista que, a efectos de calificar el nivel inventivo de una solicitud, la Oficina primeramente debe determinar el estado de la técnica previo y en lo que ello comporta para *una persona del oficio normalmente versada en la materia correspondiente*; es decir, que *“...a la luz de los identificados conocimientos existentes en el área técnica correspondiente, se verá si para*

Resolución N° 11920

Ref. Expediente N° 14000419

un experto medio en esa materia técnica -sin que llegue a ser una persona altamente especializada- pueda derivarse de manera evidente la regla técnica propuesta.”¹

De esa manera, para valorar el nivel inventivo de manera adecuada debe escogerse, como punto de partida, el estado de la técnica más próximo a la invención en estudio para luego corroborar si, de acuerdo con ese estado de la técnica, el experto en la materia habría o no propuesto la materia que caracteriza la invención reclamada y que permite alcanzar los resultados por ella obtenidos

Teniendo claro lo anterior, es importante precisar que en este caso en la resolución recurrida se objetó el nivel inventivo de las composiciones reclamadas basándose en la combinación de enseñanzas de los documentos US2006024300, titulado “*Inmunoglobulin variant and uses thereof*”, publicado el 2 de febrero de 2006 (de aquí en adelante denominado D1) y Expert Opinion Drug Delivery, 2007: Jul(4):427-40 (de aquí en adelante denominado D2), los cuales sugieren de manera evidente a obtener composiciones de administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20, un agente tampón, un estabilizador, un surfactante y hialuronidasa.

En efecto, vale la pena enfatizar en este punto que la anterioridad D1 enseña una formulación para la administración subcutánea que comprende un anticuerpo anti-CD20 en dosis entre 400-800 mg, búfer de acetato (pH 5) o histidina (pH 5.8), 150 mM de trehalosa o 250 mM de sacarosa y 0.02% de polisorbato (pár. 19, 249-250 y 266-268).

De esa manera, la diferencia radica en que la invención en estudio reporta la presencia de la enzima hialuronidasa rHuPH20, pero dicha diferencia no le confiere un efecto *mejorado o sorprendente*, puesto que D1 igualmente sugiere composiciones con alto grado de concentración del anticuerpo y la recurrente no comparó la estabilidad de su materia contra aquella revelada en D1 (pár. 249-250).

De tal suerte, una persona normalmente versada en la materia en búsqueda de composiciones alternativas a las enseñadas en D1, adaptaría dichas composiciones, introduciría de manera obvia la enzima hialuronidasa con la expectativa de obtener la materia reclamada y que la misma mantuviese una alta concentración del anticuerpo, afectando el nivel inventivo de la solicitud en cuestión.

Frente a la anterioridad D2, se puntualiza que su relevancia se basa en el hecho de sugerir de manera clara y directa que el agregado de hasta 45000 U de enzima hialurodinasa permite la administración de altos volúmenes de anticuerpos (entre 50-150 mg/ml) de forma inyectable subcutánea, permitiendo volúmenes de inyección entre 2.5-7.5 ml (resumen y secciones 1.2, 2.3, 4 y 5.1); por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia, procedería a incluir dichas enseñanzas dentro de las composiciones de D1 para llegar a la materia reclamada y que la misma proporcione la inclusión de una mayor cantidad de anticuerpo.

En conclusión, contrario a lo que considera la recurrente, no se observa interpretación errónea del arte previo identificado, porque lo que se advierte en este caso es que ciertamente las enseñanzas de los antecedentes D1 y D2 son suficientes para obtener las formulaciones farmacéuticas reivindicadas sin un ejercicio real de actividad inventiva, de manera que la presente invención no es el resultado de una actividad creativa del hombre que constituya un avance tecnológico y, por ello, se confirma que no tiene asomo de nivel inventivo requisito *sine qua non* para obtener el privilegio solicitado.

¹ TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA, Proceso 306-IP-2014. Sentencia IP proferida el 15 de julio del año 2.015. Pág. 17.

Resolución N° 11920

Ref. Expediente N° 14000419

4.2. Del efecto técnico alegado

Frente al efecto técnico reclamado, se aclara que de la lectura de la descripción, especialmente de los ejemplos, se aprecia que hay un efecto en la estabilidad frente a los ciclos de congelamiento, así como a refrigeración a 5°C, pero se insiste que dicho efecto no es representativo para demostrar un efecto mejorado de la composición reclamada, debido a que la anterioridad D1 ya reportaba igualmente los mismos componentes, excepto la enzima hialuronidasa rHuPH20.

De tal suerte, el solicitante ha debido comparar directamente su composición contra aquélla reportada en D1 con el fin de demostrar que el efecto en la estabilidad se produce gracias a la presencia de dicha enzima, pero aún no lo ha hecho.

En conclusión, ante la ausencia de un efecto *mejorado* o *sorprendente*, la composición reclamada es una alterativa obvia de aquellas sugeridas en el estado de la técnica.

4.3. Frente a las pruebas documentales adjuntadas al recurso

De la lectura de los documentos adjuntados por la recurrente, se tiene que:

- En el reporte preliminar internacional sobre la patentabilidad, se aprecia que no se utilizaron ninguno de los documentos citados por esta Oficina, razón por la cual no se puede afirmar que el examen allí realizado sea equivalente.
- En el artículo de Christian Beyschau Andersen *et al* se evidencia la influencia de la temperatura en la formación de agregados de proteínas, lo cual se evidencia en la presente solicitud, ya que las composiciones de la invención en cuestión se desnaturalizan a temperatura ambiente.
- El documento de K.G. Moorhouse *et al* se relaciona con la validación de una metodología analítica por HPLC de un anticuerpo monoclonal que se somete a digestión por papaína, lo cual no tiene relación alguna con la materia denegada.
- La publicación de Steven J. Shire *et al* explica que formular medicamentos a base de proteínas es un reto en aspectos de fabricación, estabilidad, análisis y entrega, pero se limita a destacar los factores claves para que dicha actividad sea realizada con éxito, ya que a la fecha de publicación hay poco trabajo publicado, finalizando que una composición de esta clase sí puede ser desarrollada, producida y administrada exitosamente. Lo anterior significa que sí se puede hacer de forma rutinaria una formulación como la reclamada.
- Finalmente, la patente US 2795529 protege la hialuronidasa estabilizada, que es uno de los ingredientes de la composición, pero vale la pena destacar que desde la fecha de publicación del documento (1957), ya se conocía que la hialuronidasa es adecuada para promover la absorción de líquidos terapéuticos al permitir la difusión del fluido (col. 1), que es lo que se enseña en la anterioridad D2 citada por esta Oficina

En conclusión, es claro para este Despacho que ninguno de los documentos adjuntados por la sociedad recurrente al recurso controvierte la falta de nivel inventivo de la composición denegada ni los antecedentes técnicos base del acto acusado.

4.4. Sobre el análisis de nivel inventivo

En relación con el análisis de nivel inventivo, la recurrente asegura respecto de las enseñanzas de los documentos del estado del arte referenciados “...que la única

Resolución N° 11920

Ref. Expediente N° 14000419

motivación que tendría la persona versada en la materia para hacer esta particular combinación sería la revelación hecha por la presente invención, por lo que el análisis de nivel inventivo realizado por el Señor Examinador está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como ‘hindsight’ o análisis ‘Ex post facto’.”

En cuanto tiene que ver con el presunto ‘análisis ‘Ex post facto’ o ‘hindsight’ al evaluar el requisito de nivel inventivo que alega la recurrente se presenta en este caso, el Despacho considera relevante indicar que al realizar el estudio del requisito se impone al Examinador que hace el análisis la obligación de ubicarse en el estado de la técnica que existía al momento de la presentación de la primera solicitud de patente, es decir, antes de la fecha de prioridad reivindicada, con el fin de asegurar que la búsqueda de antecedentes técnicos se realice sin el beneficio del conocimiento de la invención y para entender la situación que enfrentó el inventor cuando la invención no era conocida².

Así las cosas, los documentos citados por este Despacho son publicaciones de febrero de 2006 (D1) y julio de 2007 (D2), es decir, anteriores a la fecha de prioridad reivindicada del 11 de agosto de 2009, que además pertenecen al campo técnico de la invención, abordan un problema técnico similar al esbozado por la solicitud, complementándose en cuanto a la información suministrada, de manera que no hay razón para señalar que la denegación de la patente se basa en un estudio indebido del requisito de nivel inventivo.

En este orden de ideas, el Despacho reitera que desde antes de la fecha de prioridad reclamada: 11 de agosto de 2009, el estado de la técnica ya enseñaba composiciones inyectables de anticuerpos anti-CD20 en altas dosis, junto con tampones, estabilizantes y surfactantes (D1), así como la presencia de hialuronidasa en composiciones de anticuerpos que permiten una mayor concentración de los mismos (D2).

Por lo tanto, se ratifica que la persona versada en la materia con la expectativa de obtener composiciones alternativas de anticuerpos anti-CD20, procedería a combinar las enseñanzas del documento D2 con las del documento D1 para llegar a las composiciones reivindicadas, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud. En conclusión, se reitera que las enseñanzas del estado de la técnica sí son suficientes para obtener la formulación farmacéutica reclamada, sin necesidad de efectuar un análisis ‘Ex post facto’ o tipo ‘hindsight’ de la invención.

4.5. De la solicitud formulada

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad previstos en el artículo 14 de la Decisión 486, específicamente no cumple el de nivel inventivo prescrito en el artículo 18 de la misma Decisión andina y, por tal motivo, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 11845 del 15 de marzo de 2017, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad F. HOFFMANN - LA ROCHE AG., y a las sociedades opositoras LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., y TECNOQUIMICAS S.A., advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

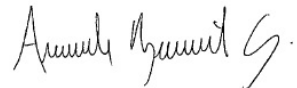
² TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA. Proceso 43-IP-2014. M.P. Magistrada Leonor Perdomo Perdomo. Pág. 18.

Resolución N° 11920

Ref. Expediente N° 14000419

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 6 de mayo de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

