

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	11-178794- -8	FECHA:	2013-08-23 12:09:46
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	8
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 11-178794- -8
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 15882
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2010/060930				
Fecha de Presentación Internacional	28/07/2010				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No 11- 178794-00000-0000	26/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	Radicado No 11- 178794-00000-0000	26/Diciembre/2011
	Radicado No 11- 178794-00007-0000	19/Noviembre/2012
Dibujos:	Radicado No 11- 178794-00000-0000	15/Junio/2003
Oposiciones:	Radicado No 11- 178794-00006-0000	Synthesis 13/Junio/2012
	Radicado No 11- 178794-00005-0000	LafrancoI 31/Julio/2012
Respuesta del solicitante:	Radicado No 11- 178794-00007-0000	19/Noviembre/2012
Prioridad:	EP 09 167 025 7	31/Julio/2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

El número de reivindicaciones estudiadas es de 29 (Radicado No 11-178794-00007-0000).

Título de la solicitud: “Formulación subcutánea de anticuerpo anti-HER2”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar una formulación concentrada y estable de un anticuerpo anti-HER2 farmacéuticamente activo para una administración subcutánea.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica, caracterizada por contener anticuerpo anti HER 2, enzima hialuronidasa, agente tamponante, un estabilizante, un tensioactivo no iónico.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 9/00.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 29 no son claras porque:

- 1- El término “altamente” en las reivindicaciones 1-26, es relativo por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.
- 2- El anticuerpo de las reivindicaciones 1-27 debe ser definido estructuralmente por las secuencias de los CDRs, por las secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y ligera o por las secuencias de las cadenas pesada y ligera.
- 3- Las reivindicaciones 1, 6-11, 13, 15-20 no son concisas porque se refieren a un tamponador, un estabilizante, un tensoactivo no iónico, definiendo los ingredientes por su funcionalidad y no por un ingrediente como tal. Se sugiere que se restrinja a lo que está debidamente soportado como lo es L-histidina, α α -threhalosa dihidratada, metionina, polisorbato.
- 4- En las reivindicaciones 1-22, los rangos de concentración están muy grandes para lo que se encuentra soportado. Se sugiere establecer un rango en concreto.
- 5- En las reivindicaciones 15-20 se sugiere definir la abreviatura T-DM1.
- 6- Las reivindicaciones 28 y 29 indican el uso que puede darse al equipo reivindicado, el cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se solicita eliminar toda referencia al uso.

4. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Synthesis S.A

Dice el opositor que esta solicitud pretende obtener patente para formulaciones farmacéuticas altamente concentradas y estables de un anticuerpo anti-HER2 farmacéuticamente activo, como por ejemplo Trastuzumab, Pertuzumab o T-DM1, un agente tamponante, un estabilizante o una mezcla de dos o mas estabilizantes, un tensoactivo iónico y una cantidad efectiva de al menos una enzima hialuronidasa, que también se proporcionan métodos para preparar tales formulaciones y la utilización de las mismas. Manifiesta el opositor que algunas reivindicaciones se refieren al uso, al kit o a un método de tratamiento y no solo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante el cual se obtienen un producto tangible, para lo cual aporta el documento D1 US2006104968 publicada el 18 de mayo de 2006, el cual revela activos solubles neutros de Glicoproteínas hialuronidasa y métodos de fabricación y su uso para facilitar la administración de otras moléculas o para aliviar glicosaminoglicano y patología asociadas.

Argumenta el opositor que la presente solicitud carece de nivel inventivo a partir del documento D1 en combinación con los conocimientos medios de la técnica, puede llegar de manera evidente a una formulación farmacéutica altamente concentrada y estable de un anticuerpo anti HER 2 farmacéuticamente activo, como por ejemplo TRASTUZUMAB (hercepin), Pertuzumab o TDM-1, o una mezcla de tales moléculas de anticuerpo para la inyección subcutánea, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio.

Respecto a la carencia de aplicación industrial, dice el opositor que algunas cláusulas de la presente solicitud reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque no se obtiene un producto o proceso y que no es reproducible o repetible a escala industrial.

Argumentaciones de LafrancoI

Afirma el opositor que la presente solicitud se refiere a formulaciones farmacéutica inyectables subcutáneas altamente concentradas y estables conformadas por un anticuerpo anti HER2 como Trastuzumab, Pertuzumab o T - DM1, o una mezcla de las mismas, no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención .Dice el opositor que con respecto a la novedad de la solicitud, ya se conocían las formulaciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 15 útiles en el tratamiento de los mismos trastornos tumorales relacionados en dicha solicitud y con el total de las características técnicas reivindicadas. Argumenta el opositor que tampoco son nuevas, la vía de administración (reivindicación 16), la forma farmacéutica (reivindicaciones 16 y 17), el dispositivo de inyección (reivindicación 19), ni el equipo del dispositivo de inyecciones para administración subcutánea (reivindicaciones 20 y 21), dice el opositor que la utilización de estos anticuerpos en el tratamiento de trastornos tumorales ya se conocía con anterioridad para lo cual aporta el documento WO 2006/044908 de 27/04/2006 “antibody formulations”, que según el opositor también anula la novedad de las reivindicaciones 13 y 18.

Respecto al nivel inventivo, dice el opositor que la simple combinación de dos documentos como WO 2006/044908 “antibody formulations” y journal Expert opinión on drug delivery “Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration” y “Addition of human hyaluronidase to Rapid Analog Insulin Reduces the Absolute Variability of Early Insulin Absorption across Infusion Set Life” exponen conceptos acerca del incremento en la biodisponibilidad de

gran acantidad de medicamentos al agregar un componente adicional a sus formulaciones, como lo es la presencia de la enzima hyaluronidasa (rHuPH20) y que se concluyó en que incrementa el volumen inyectado y la disponibilidad del medicamento subcutáneamente, superando las limitaciones de dicha vía de administración. Argumenta el opositor que por lo anterior resultaría obvio el diseño de este tipo de formulaciones para un experto medianamente versado en la materia que conozca el estado de la técnica y que realice una combinación de éstos documentos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud, por lo anterior el opositor manifiesta que las reivindicaciones 1-12 y 14 no tienen nivel inventivo.

Respuestas del Solicitante

El solicitante manifiesta que es su deseo presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza al anterior, por lo cual adjunta capítulo reivindicatorio modificado.

Laboratorios Synthesis: el solicitante manifiesta que las objeciones presentadas respecto a métodos de tratamiento, que el capítulo reivindicatorio modificado presentado adjunto a este memorial, no se refiere de ninguna manera a métodos de tratamiento, sino que toda su materia se relaciona con las formulaciones farmacéuticas de la invención. Respecto a la objeción de la aplicación industrial, el solicitante manifiesta que no sería correcto afirmar de manera tajante que la solicitud como un todo carece de aplicación industrial, si las demás reivindicaciones se refieren por ejemplo, a un producto. Dice el opositor que la solicitud en estudio, toda vez que el objeto principal de la invención, esto es formulaciones farmacéuticas de un anticuerpo anti-HER2, son claramente productos aplicables en la industria farmacéutica.

Manifiesta el solicitante, la afirmación realizada por la oposición con respecto a la aplicación industrial de la solicitud en estudio a todas luces es incorrecta, toda vez que el aporte realizado por la invención lo constituyen nuevos productos (formulaciones farmacéuticas) que tienen una clara aplicación en el tratamiento de cáncer.

Dice el opositor que las reclamación se centra únicamente en productos que son el objeto principal de la invención, esto es, formulaciones farmacéuticas altamente concentradas y estable de un anticuerpo activo anti-HER2, productos que tienen una clara aplicación en la industria farmacéutica.

Respecto a las objeciones de nivel inventivo el solicitante manifiesta que los ejemplos 18 a 21 de los párrafos 0433 a 558 de D1 US 2006104968 documento aportado por el opositor, sugieren o revelan las formulaciones particulares de la presente invención, el opositor manifiesta que la presente solicitud se refiere a una formulación que comprende una concentración alta de un anticuerpo anti-HER2, la cual está en el orden de los mg/ml (mil veces más concentrada que la de D1), y emplea una serie de ingredientes adicionales para asegurar la estabilidad de la formulación y que or lo tanto, la persona versada en la materia partiendo de las enseñanzas de D1 de ninguna manera podría suponer que es siquiera posible formular un anticuerpo anti-HER2 en dichas composiciones altas y mucho menos el tipo y concentración de agentes adicionales que se requieren para hacer que esta concentración sea estable. Dice el solicitante que vista de estos hechos, es evidente que nada dentro de las revelaciones del documento D1 citado por la opositora sugiere específicamente una composición de alta concentración que comprenda una cantidad entre 50 y 350 mg/ml de un anticuerpo anti-HER2, formulada con un agente regulador de pH, uno o más estabilizantes, un tensoactivo y una enzima hialuronidasa, como la que es reclamada por la presente solicitud.

Laboratorios Lafrancol: Respecto a las objeciones de novedad el solicitante argumenta que en primer lugar el opositor señala que la reivindicación 15 actualmente presentada sería anticipada por las enseñanzas del documento W02006/044908, toda vez que este revela formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-HER2 y que no poseen una enzima hialuronidasa. Argumenta el solicitante que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio, la reclamación se centra en las realizaciones preferidas de la invención, las cuales siempre incluyen una enzima hialuronidasa, y cantidades altas de antígeno HERA2 activo y que la reivindicación 15 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio, y en su lugar se han introducido nuevas reivindicaciones que se refieren de manera particular a formulaciones específicas que comprenden la mencionada enzima hialuronidasa. Manifiesta el opositor que es evidente que el documento W02006/044908 no puede anticipar la presente invención, máxime a la luz de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio, y por lo tanto la solicitud en estudio cumple a cabalidad con lo preceptuado por el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Respecto a las objeciones de nivel inventivo, el solicitante manifiesta que el opositor cita el documento D3 únicamente como confirmación de las enseñanzas del documento D2, a pesar del hecho que dicho documento fue publicado en una fecha muy posterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud (Prioridad Julio 31, 2009) publicación D3 Junio 2011) y que por lo tanto no lo tendrá en consideración. Respecto al documento D2, el solicitante manifiesta que no proporciona la formulación farmacéutica concentrada y estable de un anticuerpo anti-HER2 farmacéuticamente activo para la administración en inyección subcutánea como es definida dentro de la presente solicitud, sino que únicamente señala el potencial que reviste el rHuPH20 en el campo farmacéutico, pero que de ninguna manera sugiere que éste pueda ser empleado en particular dentro de una composición de un anticuerpo anti-HER2, y mucho menos en una composición de alta concentración de este tipo de anticuerpos. Manifiesta el solicitante que que, el documento D1 citado por el opositor describe formulaciones de anticuerpos, que incluyen anticuerpos monoclonales formulados con un buffer histidina-acetato, así como una formulación que comprende un anticuerpo que se une a un dominio II de HER2 (por ejemplo, Pertuzumab), y una formulación que comprende un anticuerpo que se une a DR5 (por ejemplo, Apomab) y que dichas formulaciones de ninguna manera comprenden la cantidad de principio activo contenida en las formulaciones de la invención, y que el documento D1 no sugiere los demás componentes que deben incluirse dentro de la formulación para hacerla estable, y que no insinúa la posible utilidad de incluir dentro de la formulación una enzima hialuronidasa.

Dice el opositor que en vista del arte previo la persona versada en la materia no obtendría de forma evidente la novedosa formulación líquida de la presente invención que tiene dos proteínas diferentes en alta concentración, esto es un anticuerpo anti-HER2 y una enzima hialuronidasa.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados en las oposiciones no desvirtúan la novedad o el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; porque no divulgan las características esenciales de la presente solicitud de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, cuya materia objeto de estudio es una formulación farmacéutica de anticuerpo anti HER-2 entre 50 y 350 mg/ml, agente tamponador entre 1 y 100mM pH, estabilizante entre 1 y 500mM, tensoactivo no iónico al 0,01% y 0,08% hialuronidasa por lo cual no se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: julio 31 de 2009, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US 6267958	“Protein formulation”	31/Julio/2001
D2	US2007071675	“Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof ”	29/Marzo/2007

El documento D1¹ divulga proteínas de unión multiespecíficas, métodos para obtener y uso de los mismos en tratamientos de prevención en enfermedades como el cáncer, inflamaciones crónicas entre otras. (Pág. 1, Párr. 0002).

El documento D2² divulga una formulación liofilizada que comprende: anticuerpo anti Her 2 en una cantidad de entre 5-40 mg (ej. 20-30 mg/ml) (Col.3, Líneas 39-40), Buffer de histidina con un pH 6.0 (Col.3, Líneas 41-42), Sacarosa 10-100 mM, (40-80 mM), Surfactante como el polisorbato (Col.3, Línea 42).

5. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti HER2 que comprende: a) anticuerpo HER 2, b) un agente tamponador c) estabilizantes d) tensioactivo no iónico y d) enzima hialuronidasa.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica	Formulación liofilizada que comprende:	Composición farmacéutica liofilizada (Pág. 31, Párr. 0184)
de anticuerpo anti HER-2 entre 50 y 350 mg/ml	Anticuerpo anti Her 2 en una cantidad de entre 5-40 mg (ej. 20-30 mg/ml) (Col.3, Líneas 39-40)	0.1-250 ml de proteína de unión Anticuerpo trastuzumab (Pág. 18 Párr.0112)
Agente tamponador entre 1 y 100mM pH	Buffer de histidina con un pH 6.0 (Col.3, Líneas 41-42)	buffer de Histidina de 1 a 50mM. (Pág 31, Párr. 0184)
Estabilizante entre 1 y 500mM	Sacarosa 10-100 mM, (40-80 mM)	Estabilizante como metionina 5-10mM (Pág.31, Párr.0184.)
Tensoactivo no iónico 0,01 y 0,08%	Surfactante como el polisorbato (Col.3, Línea 42)	Polisorbato 0-0,05%
Hialuronidasa	No menciona	Hialuronidasa (Pág.31 Párr. 0184)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación liofilizada que comprende: anticuerpo anti Her 2 en una cantidad de entre 5-40 mg (ej. 20-30 mg/ml) (Col.3, Líneas

11http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=6267958B1&KC=B1&FT=D&ND=4&date=20010731&DB=EPDOC&locale=en_EP

2http://worldwide.espacenet.com/maximizedOriginalDocument?flavour=maximizedPlainPage&locale=en_EP&FT=D&date=20070329&CC=US&NR=2007071675A1&KC=A1

39-40), Buffer de histidina con un pH 6.0 (Col.3, Líneas 41-42), Sacarosa 10-100 mM, (40-80 mM), Surfactante como el polisorbato (Col.3, Línea 42).

El documento D2, se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición farmacéutica (Pág. 31, Párr. 0184), que contiene 0.1-250 ml de proteína de unión, anticuerpo trastuzumab (Pág. 18 Párr. 0112.), buffer de Histidina de 1 a 50mM. (Pág 31, Párr 0184), estabilizante como metionina 5-10mM (Pág.31, Párr. 0184.), polisorbato 0-0,05% hialuronidasa mas de un 1ml (Pág.31 Párr. 0184)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición de D1 consiste en que la comprende hialuronidasa.

El efecto que logra el incluir hialuronidasa.es una formulación concentrada y estable.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación farmacéutica conocida en D1 para obtener una formulación farmacéutica concentrada y estable.

Sin embargo, la utilización de hialuronidasa para concentrar y estabilizar una formulación que contenga anticuerpo anti HER-2, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere una composición farmacéutica (Pág. 31, Párr. 0184), que contiene 0.1-250 ml de proteína de unión, anticuerpo trastuzumab (Pág. 18 Párr. 0112.), buffer de Histidina de 1 a 50mM. (Pág 31, Párr 0184), estabilizante como metionina 5-10mM (Pág.31, Párr. 0184.), polisorbato 0-0,05% hialuronidasa (Pág.31 Párr. 0184),

En consecuencia, el la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría hialuronidasa.del documento D2 en la composición divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 26 no mencionan características adicionales , por lo cual se considera que no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 a 26 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

6. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6267958	1– 26	Nivel inventivo
D2	US2007071675	1– 26	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-08-27

Elaboró: Edna Milena Bautista Rodriguez
Revisó: Jeny Paola Villate Becerra