

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el
numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 26 de diciembre de 2011, con el N° 11-178794-00000-0000, por la sociedad F.Hoffmann – La Roche AG, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA DE ANTICUERPO ANTI-HER-2”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2010/060930 del 28 de julio de 2010.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 643 del 30 de abril de 2012, habiéndose presentado oposición por parte de las sociedades Synthesis S.A.S. y Lafrancol S.A., las cuales una vez fueron estudiadas por el Despacho no desvirtuaron la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 15882, notificado por fijación en lista el 27 de agosto de 2013, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-178794-00009-0000 del 21 de noviembre de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 21 que remplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 11-178794-00010-0000 del 03 de diciembre de 2013, presentó división de la solicitud originalmente radicada, referida con el N° 13-283797-00000-0000.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

SEXTO: Que en este caso la división de la solicitud propuesta no procede comoquiera que la solicitud fraccionaria contiene la misma materia destinada para estudio en la solicitud original 11-178794-00009-0000, en consecuencia carece de objeto para se efectúe un segundo análisis de patentabilidad.

SÉPTIMO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros 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.”*

OCTAVO: Que por otra parte el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina señala: “Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

En cuanto a la(s) reivindicación(es) 1 y 9 a 12 incluida(s) en el escrito radicado bajo el N° 11-178794-00009-0000, no se ajusta(n) a los parámetros establecidos en el artículo 30 anteriormente transcrito, porque no todas las características técnicas esenciales reclamadas en estas reivindicaciones se encuentran debidamente sustentadas por la descripción. En el caso particular, dichas reivindicaciones reclaman composiciones farmacéuticas altamente concentradas que contienen un anticuerpo anti HER2 que comprenden trastuzumab, petuzumab, T-DM1 o una combinación de los mismos. Dentro del capítulo descriptivo de la solicitud solamente se sustentan las composiciones farmacéuticas donde el anticuerpo anti HER2 es trastuzumab, de tal forma que en la descripción no existe sustento sobre composiciones que contengan petuzumab, T-MD1 como anticuerpos anti HER2 o combinaciones de los mismos.

NOVENO: Que las reivindicaciones 1 a 21 del radicado N° 11-178794-00009-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

9.1. Oposición presentada

Argumentaciones de Synthesis S.A.S.

La sociedad opositora Synthesis S.A argumenta que la solicitud pretende

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

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 tampón, un estabilizante o una mezcla de dos o más estabilizantes, un tensioactivo iónico y una cantidad efectiva de al menos una enzima hialuronidasa, la preparación de estas formulaciones y el uso de las mismas. La opositora manifiesta que algunas reivindicaciones se refieren al uso, al kit o a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación, mediante el cual se obtiene un producto tangible, para lo cual aporta el documento US2006104968 publicado el 18 de mayo de 2006, el cual revela activos solubles neutros de glicoproteínas hialuronidasa y métodos de fabricación de las mismas.

Argumentaciones de Lafrancol S.A.

La sociedad opositora argumenta que la presente solicitud se refiere a formulaciones farmacéuticas inyectables altamente concentradas y estables para administración por vía subcutánea, conformadas por un anticuerpo anti HER2 como Trastuzumab, Pertuzumab o T - DM1, o una mezcla de las mismas, la cual no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención. La opositora afirma con respecto a la novedad de la solicitud, que ya se conocían las formulaciones farmacéuticas de acuerdo a la reivindicación 15, que resultan útiles en el tratamiento de los mismos trastornos tumorales relacionados en la solicitud y con el total de las características técnicas reivindicadas. Argumenta la opositora 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 o dispositivo para administración subcutánea (reivindicaciones 20 y 21). Además la opositora menciona que la utilización de estos anticuerpos en el tratamiento de trastornos tumorales ya se conocía con anterioridad, para lo cual aporta el documento WO2006/044908 del 27 de abril de 2006 "Antibody formulations", que según la opositora también anula la novedad de las reivindicaciones 13 y 18.

Frente a tales argumentos, la solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio, que reemplaza al anterior y señala que con ello se superan las objeciones presentadas ante las reivindicaciones que reclamaban métodos de tratamiento. En cuanto a la falta de Nivel Inventivo de acuerdo con las enseñanzas del documento US2006104968 señalado por la sociedad Synthesis S.A.S., la solicitante afirma que este documento hace

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

parte del estado de la técnica establecido en el informe preliminar internacional, donde la Oficina Europea de Patentes reconoce la novedad y el nivel inventivo de las reivindicaciones actualmente presentadas frente a los documentos referenciados dentro de este informe. Así mismo, la solicitante menciona que no existen bases reales con respecto a las sugerencias de los ejemplos 18 a 21 del documento US2006104968 para obtener las composiciones de la solicitud. Dentro del ejemplo 18, la concentración del anticuerpo administrado es de 0.25mg/ml, cuya concentración es inferior a la concentración de las composiciones de la solicitud, las cuales contienen adicionalmente un agente regulador de pH, uno o más estabilizantes, un tensioactivo y una enzima hialurodinasa. Por lo tanto se considera que la opositora interpretó de manera inadecuada el arte previo y la oposición presentada carece de fundamento. En cuanto a la falta de Nivel Inventivo de acuerdo con lo divulgado en el documento WO2006044908 señalado por la sociedad Lafrancol S.A., este documento menciona composiciones que contienen anticuerpos anti HER2, pero que no contienen enzima hialuronidasa y que la sugerencia mencionada en este documento se limita al mencionar la presencia de hialurodinasa como una plataforma que facilita la administración subcutánea de un medicamento, de acuerdo a lo descrito en la página 249 en la columna izquierda.

De acuerdo con lo expuesto y frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado por la solicitante, este Despacho considera que los argumentos presentados por la sociedad opositora no prosperan como elementos que permitan desvirtuar la patentabilidad de la solicitud que aquí se analiza, debido a que el documento US2006/104968, señalado por la sociedad Synthesis S.A.S. divulga composiciones que contienen un polipéptido hialonurizado, específicamente la glicoproteína hialorunidasa SHASEGP modificado por un polímero (preferiblemente PEG), donde este polipéptido no se relaciona con algún anticuerpo anti HER2 ni menciona una composición farmacéutica que contenga un sistema buffer de histidina ni contiene un diluyente como sacarosa o trehalosa. Con respecto al documento WO2006/044908 referido por la sociedad Lafrancol S.A., se concluye que se mencionan composiciones que contienen un anticuerpo anti HER2 (Pertuzumab), un buffer de histidina para obtener un pH entre 5.5 – 6.5 y un diluyente seleccionado entre trehalosa y sacarosa, la composición descrita en la solicitud en estudio contiene un anticuerpo anti HER2 cuya concentración es de 120mg/ml y la enzima hialuronidasa en concentración que oscila entre 150U/ml – 16000U/ml, las cuales constituyen características técnicas esenciales que marcan diferencia entre el objeto de la solicitud y las

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

enseñanzas del documento citado por la sociedad Lafrancol S.A.

Por lo tanto, este Despacho considera que las oposiciones presentadas a la solicitud en estudio se declaran infundadas.

9.2 Objeto de la invención

El problema técnico consiste en proporcionar una formulación alternativa altamente concentrada y de fácil administración que comprendan biofármacos tipo anticuerpo para el tratamiento del cáncer. Para resolver este problema técnico se presenta una formulación farmacéutica concentrada y estable que comprende anticuerpo anti – HER 2, estabilizante, agente tensioactivo, agente tamponante y enzima hialuronidasa.

9.3. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 31 de julio de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US6267958	“Protein formulation”	31/Julio/2001
D2	US2007/071675	“Dual variable domain immunoglobulin and uses thereof”	29/Marzo/2007

El documento D1¹ divulga una formulación liofilizada que comprende: anticuerpo anti HER2 (erlizumab) en una cantidad de entre 5mg/ml – 40mg/ml, buffer de histidina con un pH 6.0, sacarosa 10mM – 100mM y un surfactante como el polisorbato (Pág. 3, ln. 41 – 42).

El documento D2² divulga una composición farmacéutica liofilizada que comprende trastuzumab, un buffer de histidina de 1 a 50mM, un agente

1 http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US6267958&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC

2 http://worldwide.espacenet.com/searchResults?compact=false&PN=US2007071675&ST=advanced&locale=en_EP&DB=EPODOC

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

estabilizante como metionina 5 a 10mM, polisorbato al 0.05% y enzima hialurodinasa recombinante humana Hylenex® (Pág. 32, Párr. [0184]).

9.4. 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”.*

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti HER2 que comprende: (a) entre 120 +/- 18 mg/ml de Trastuzumab, Pertuzumab y T-DM1 o una combinación de tales anticuerpos; (b) entre 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de 5,5 +/-0,6; (c) entre 15 a 250mM de α , α – trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente entre 5 a 25 mM de metionina; (d) entre 0.01 y 0,08% de un tensioactivo no iónico; (e) entre 150 y hasta 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa”* (Pág. 6 del radicado N°11-178794-00009-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Formulación farmacéutica que comprende:	Formulación farmacéutica que comprende:	Composición liofilizada (Pág. 31, Párr. [0184])
Anticuerpo anti HER-2 120 +/- 18 mg/ml de trastuzumab, pertuzumab o combinación de los mismos	Anticuerpo anti HER-2 rhuMab (erlizumab) en una cantidad de entre 5 – 40mg (ej. 20 – 30 mg/ml) (Col. 3, ln. 39 – 40)	Anticuerpo anti HER-2 (trastuzumab, pertuzumab) entre 0.1 – 250mg/ml (Pág. 18, Párr. [0112]; pág. 31, Párr. [0184])
Buffer de histidina 1 – 50 mM para pH 5.5+/-0.6	Buffer de histidina para pH 6 (Col. 3, ln. 41 – 42)	Buffer de histidina de 1 a 50mM para pH entre 5 – 7.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

		(Pág 31, Párr. [0184])
α , α – trehalosa dihidrato o sacarosa entre 15 a 250mM y opcionalmente entre 5 a 25 mM de metionina	Sacarosa o trehalosa entre 10 – 100mM, preferiblemente 40 – 80mM) (Col. 3, ln. 41 – 42)	Estabilizante como metionina 5 – 10mM; contiene sacarosa entre el 0.5% – 1% (Pág. 31, Párr. [0184])
Tensoactivo no iónico 0,01 y 0,08%	Surfactante como polisorbato (Col. 3, ln. 42)	Polisorbato 80 0 – 0,05% (Pág 31, Párr. [0184])
Hialuronidasa 150-16.0000U/ml	No menciona	Hialuronidasa recombinante humana Hylenex® (Pág 32, Párr. [0184])

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una formulación liofilizada estable, para administración subcutánea que comprende un anticuerpo anti HER2 (erlizumab) en una cantidad de entre 5 – 40mg, un buffer de histidina con un pH de 6.0, sacarosa entre 10 – 100mM y un surfactante no iónico como polisorbato (Col. 3, ln 39 – 42).

La diferencia entre la composición definida en la solicitud con respecto a la composición descrita en el documento D1, consiste en que la solicitud reivindica una composición que contiene un anticuerpo anti HER2 en concentración de 120mg/ml y que contiene la enzima hialuronidasa, mientras que el documento D1 menciona que la concentración del anticuerpo anti HER2 es máximo 30mg/ml.

No se evidencia un efecto técnico inesperado o superior derivado de la concentración del anticuerpo y de la presencia de la enzima en la composición de la solicitud en estudio, con respecto a la formulación liofilizada divulgada en el documento D1.

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar la composición descrita en el documento D1, para obtener una composición alternativa que contiene un anticuerpo anti HER2 de fácil administración para el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, el documento D2 divulga una composición farmacéutica liofilizada que comprende anticuerpo trastuzumab o pertuzumab en concentración de 0.1 – 250mg/ml, un buffer de histidina 1 – 50mM, sacarosa o trehalosa, metionina 5 – 10mM, polisorbato 80 entre 0 – 0.05% e hialuronidasa (Pág. 18, párr. [0112]; pág. 31 y 32, párr. [0184])

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia y conocedora de los conceptos de los documentos D1 y D2, sin ningún esfuerzo modificaría la composición descrita en el documento D1, incrementando la concentración del anticuerpo anti HER2 (trastuzumab, pertuzumab) e incluyendo la enzima hialurodinasa recombinante humana Hylenex® para mejorar la biodisponibilidad según lo sugiere el documento D2, para obtener la composición propuesta en la solicitud de manera obvia o evidente.

En consecuencia, la reivindicación 1, de acuerdo a lo divulgado en los documentos D1 y D2, carece de Nivel Inventivo.

Las reivindicaciones 2 a 21, dependientes de la reivindicación 1, no mencionan características inventivas adicionales para la composición descrita en la reivindicación 1, por lo tanto, estas reivindicaciones también carecen de Nivel Inventivo.

En lo que respecta al argumento del solicitante en cuanto a que la solicitud cumple con el requisito de novedad al proporcionar una formulación que contienen dos proteínas altamente concentradas para inyección subcutánea que comprende enzima hialuronidasa, es decir dos proteínas en una única formulación, es oportuno aclarar que a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, no se encuentra altura inventiva en la solicitud, dado que el documento D2 anticipa este concepto y menciona que la inclusión de la enzima hialorudinasa humana recombinante tiene como función el incrementar la biodisponibilidad del anticuerpo activo, lo cual no tienen concordancia con lo que la solicitante manifiesta como invención novedosa y de altura inventiva. De igual manera se reitera que el documento D1 divulga una formulación que comprende anticuerpo anti HER-2 de baja concentración y que no contiene enzima hialuronidasa, de tal manera que estas características técnicas esenciales faltantes en la composición del documento D1, se suplen mediante los conceptos descritos en el documento D2, donde se menciona una composición en la que el anticuerpo anti HER2 se encuentra en una alta concentración y contiene la enzima hialurodinasa recombinante humana Hylenex®, de tal manera que una persona normalmente versada en la materia encontraría una motivación para modificar la composición del documento D1, incluyendo los conceptos del documento D2, de tal manera que se anula el nivel inventivo de la solicitud.

Adicionalmente, la solicitud reclama composiciones que contienen

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

trastuzumab, pretuzumab o el conjugado T – DM1 como anticuerpo anti HER2. Sin embargo, no existe un sustento descriptivo suficiente, debido a que las composiciones desarrolladas en la solicitud solamente contienen trastuzumab, por lo tanto, se considera que las composiciones que comprenden los otros anticuerpos o la combinación de los mismos.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual no corresponde a una tarea de rutina formular dos proteínas diferentes en una solución líquida altamente concentrada y más aún cuando se conoce la actividad de la enzima hialuronidasa que presenta diferente sensibilidad a los excipientes comparado con un anticuerpo como trastuzumab, se aclara que el documento D2, ya divulga una formulación que comprende un anticuerpo trastuzumab y la enzima hialuronidasa, en la que hay un aumento en la absorción del anticuerpo, una mayor biodisponibilidad del anticuerpo y reducción de efectos adversos mediante la administración subcutánea. De manera que la formulación que comprende anticuerpo anti HER-2 que es seleccionada de trastuzumab, petuzumab, T-DM1 o combinación de los mismos y la adición de hialuronidasa no es sorprendente para la persona normalmente conocedora de la materia a la luz de lo enseñado en el documento D2.

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundadas las oposiciones presentadas por las sociedades Synthesis S.A.S. y Lafrancol S.A, de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTICULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA QUE COMPRENDE: ANTICUERPO ANTI-HER2”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad F. Hoffmann – La Roche AG y a las sociedades opositoras Synthesis S.A.S. y Lafrancol S.A., advirtiéndoles que contra ella procede el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:49854

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/11-178794

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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 22 Ago 2014

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

ALICIA LLOREDA RICAURTE, notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Doctor(a)

ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ, negocios@optimum-co.com

Doctor(a)

JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, info@reyes-abogados.com

Elaboró: Dayron Alexander Ramirez Reyes
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño Fernández