

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

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. 49854 del 22 de Agosto de 2014, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA QUE COMPRENDE: ANTICUERPO ANTI-HER2”, con fundamento en el artículo 18 y 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la invención en estudio no era clara ni concisa, no está enteramente sustentada en la descripción y no cumplió con el requisito de nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 03 de Octubre de 2014, con el No. 11-178794-00015-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

La sociedad recurrente señala que presenta un capítulo reivindicatorio modificado compuesto por 18 reivindicaciones, las cuales se enfocan a las realizaciones preferidas de la invención. Y agrega que dichas modificaciones no constituyen una ampliación al alcance de la solicitud originalmente presentada.

En cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio, la recurrente señala que en el nuevo capítulo allegado se eliminó la referencia a pertuzumab y T-DM1, limitando las reivindicaciones a una formulación de trastuzumab. Y agrega que la formulación líquida altamente concentrada de trastuzumab, se encuentra soportada a lo largo de la descripción de la solicitud.

La recurrente manifiesta que el problema técnico a resolver por la solicitud fue proporcionar una formulación líquida altamente concentrada del anticuerpo anti-HER2 trastuzumab apropiada para inyección subcutánea, el cual se resolvió mediante la formulación de un producto que comprende: (a) desde 120 ± 18 mg/ml de trastuzumab; (b) de 1 a 50mM de un tampón de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$; (c) de 15 a 250 mM de trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente de 5 a 25 mM de metonina; (d) de 0,01 a 0,08% de un tensioactivo no iónico y (e) más de 150 y hasta 16000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

Frente al examen de patentabilidad, la recurrente manifiesta que el documento D1 está dirigido a una formulación liofilizada de proteína y no divulga ni sugiere una formulación líquida estable y altamente concentrada de trastuzumab y hialuronidasa como la reclama en la solicitud. Agrega la recurrente que una vez reconstituida la formulación de D1 tiene un tiempo de almacenamiento limitado a 25 °C y solo puede ser almacenada por 90 días bajo condiciones de refrigeración mientras que las formulaciones de la invención pueden ser almacenadas a 25 °C durante 12

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

semanas. Continúa la recurrente señalando que D1 no describe el uso de la enzima hialuronidasa y no existe ninguna sugerencia acerca de una formulación líquida de un anti-HER2.

Respecto al documento D2, la recurrente manifiesta que la anterioridad está dirigida a proteínas de unión multiespecíficas y multivalentes y no proporciona ningún ejemplo específico de las formulaciones, ni tampoco una formulación de un anticuerpo anti-HER2. Agrega la recurrente que el párrafo [0184] no divulga una formulación de trastuzumab como se indica en la tabla 1 de la Resolución impugnada sino que divulga formulaciones de proteínas unión multiespecíficas y multivalentes, las cuales pueden comprender entre otras, el dominio de la cadena ligera de uno de los anticuerpos divulgados en el párrafo [0113] del documento 2, los cuales son diferentes al anticuerpo de la formulación reivindicada. Finaliza la recurrente argumentando que el anticuerpo trastuzumab es uno de los 127 posibles anticuerpos de los que pueden derivarse las moléculas DVD-Ig y señala que dicha molécula no es un anticuerpo sino que contiene dos diferentes especificidades en cada brazo del anticuerpo, donde cada cadena pesada y ligera contiene dos dominios variables conectados mediante un pequeño péptido conector (Párr. [0012]), por lo que la característica indicada en el literal (a) de la reivindicación 1, es decir, el anticuerpo trastuzumab, no es anticipado por las enseñanzas de D2.

Adiciona la recurrente que el documento D2 enseña que los anticuerpos multivalentes pueden ser formulados a cualquier concentración dentro del rango de 0.1-250 mg/ml, y no existe motivación respecto a cuál de los excipientes divulgados [Párr. 0113] daría como resultado una formulación estable de un anticuerpo y hialuronidasa, ni tampoco a una concentración específica de 120 mg/ml como la reclamada en la solicitud. Continúa la recurrente señalando que D2 divulga cuatro agentes tamponadores pero no existe ninguna motivación que indique el uso de un buffer histidina/HCl para obtener una formulación líquida estable de trastuzumab. Además, argumenta la recurrente que D2 no enseña el uso de agentes crioprotectores en una formulación líquida, sino únicamente en el contexto de una formulación liofilizada, ni tampoco hay motivación alguna acerca de los excipientes (estabilizantes o tensioactivo no iónico) que podrían ser empleados para dar lugar a una formulación líquida de trastuzumab. Finaliza la recurrente señalando que D2 hace una referencia general acerca de la adición de hialuronidasa a una composición farmacéutica pero no sugiere la cantidad ni el agente de buffer seleccionado y, concluye que los inventores lograron obtener una formulación líquida que pudiera estabilizar la hialuronidasa y el trastuzumab en altas cantidades.

Finaliza la recurrente señalando que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no subsanan las diferencias entre dichos documentos y la solicitud reclamada, dado que D1 se relaciona con una formulación liofilizada y que ninguno de los documentos provee enseñanzas que permitan conocer cuales excipientes son requeridos para obtener una formulación líquida altamente estable de trastuzumab y hialuronidasa, por lo que concluye que la invención reclamada no “salta a la vista de manera clara y directa”, a partir de las enseñanzas del arte previo y, por lo tanto,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de D1 y D2. Agrega la recurrente que el análisis de nivel inventivo realizado por la SIC, corresponde a un análisis “Ex post facto”, donde a partir del conocimiento de la invención el Examinador selecciona partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2 para construir la formulación reclamada en la solicitud.

TERCERO: Que las sociedades opositoras SYNTHESIS S.A.S. y LAFRANCOL S.A. no presentaron respuesta frente al traslado de pruebas allegadas con el recurso.

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

En primera instancia se establece que el nuevo capítulo reivindicatorio allegado bajo el No. 11-178794-00015-0000 del 03 de Octubre de 2014, conformado por 18 cláusulas, es aceptado, ya que no implica una ampliación de la materia inicialmente presentada de acuerdo con el Artículo 34 de la Decisión 486 y se cancela la tasa correspondiente por la modificación voluntaria que realiza.

Adicionalmente, este Despacho encuentra que la invención consiste en una composición que comprende: (a) desde 120 ± 18 mg/ml de trastuzumab; (b) de 1 a 50mM de un tampón de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$; (c) de 15 a 250 mM de trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente de 5 a 25 mM de metionina; (d) de 0,01 a 0,08% de un tensioactivo no iónico y (e) más de 150 y hasta 16000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

Respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, este Despacho encuentra que aunque en el nuevo capítulo allegado se limitó el alcance de las reivindicaciones a una formulación de trastuzumab, las reivindicaciones 16 a 18 no se encuentran debidamente soportadas a lo largo de la descripción de la solicitud, toda vez que la memoria no describe los elementos, componentes y/o funcionamiento de un dispositivo de inyección y un equipo para la administración de una formulación farmacéutica; por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, las reivindicaciones 16 a 18 del nuevo capítulo allegado con motivo del recurso carecen de sustento conforme a lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Respecto al contenido del documento D1, este Despacho encuentra que la anterioridad enseña sin ambigüedad una formulación farmacéutica líquida de trastuzumab (rhuMab HER2) de concentración igual o mayor a 100 mg/ml obtenida por reconstitución de un polvo liofilizado que comprende adicionalmente trehalosa 245 mM, succinato de sodio 21 mM, histidina 21 mM y Tween 20® 0.04% con un pH de 6.0 (Col. 11, Línea 23 a Col. 27, Línea 32), la cual una vez reconstituida en agua presenta estabilidad durante 180 días a 40 °C, tal como se evidencia en la figura 1, en donde independientemente del volumen de reconstitución (4 o 20 ml) se determina un % de proteína intacta mayor al 97% aún 6 meses después de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

reconstitución.

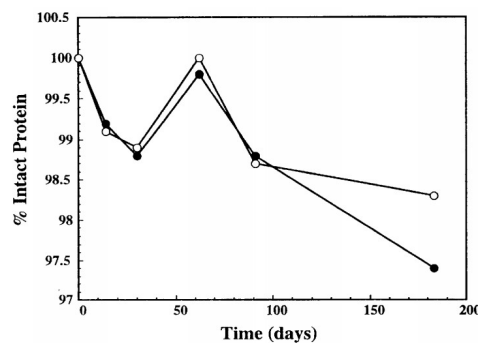


FIG. 1

Por lo tanto, contrario a lo señalado por la recurrente, la formulación líquida reconstituida que comprende trastuzumab en una concentración de 102mg/ml divulgada en el documento D1, tiene una estabilidad mayor a 180 días a 40 °C mientras que las formulaciones de la solicitud presentan una estabilidad limitada 84 días a 25 °C, lo cual muestra que el problema técnico de formular una composición líquida estable de altas concentraciones del anticuerpo trastuzumab, había sido solucionado con anterioridad por el documento D1, el cual divulga una composición que comprende trastuzumab (102mg/ml), trehalosa 245 mM, succinato de sodio 21 mM, histidina 21 mM y Tween 20® 0.04% con un pH de 6.0 (Col. 11, Línea 23 a Col. 27, Línea 32), lo cual evidencia que la única diferencia de la composición reclamada frente a la divulgación del documento D1, es la presencia de la enzima hialuronidasa.

Por su parte, el documento D2 enseña una composición farmacéutica líquida o liofilizada para administración parenteral que comprende un anticuerpo del tipo DVD-Ig en concentración de 0.1 a 250mg/ml, un buffer de histidina 1 a 50mM, cloruro de sodio 0-300 mM, sacarosa o trehalosa, metionina 5 a 10mM, polisorbato 80 0 a 0.05% y la enzima hialuronidasa (Pág. 18, párr. [0112]; pág. 31 y 32, párr. [0184]).

Frente a las diferencias de la composición reclamada y la divulgación de la anterioridad D2, este Despacho encuentra que la anterioridad enseña de forma clara y sin ambigüedad los componentes de una formulación para administración parenteral del tipo líquido o liofilizado que incorpora un buffer de histidina (1 a 50mM), cloruro de sodio (0-300 mM), sacarosa o trehalosa (0-10%), manitol (1-10%), metionina (5 a 10 mM), polisorbato 80 (0 a 0.05%) y la enzima hialuronidasa (Pág. 31 y 32, párr. [0184]). En relación con el agente activo de la composición, este Despacho concuerda con la recurrente en el hecho que el documento enseña proteínas de unión de la fórmula VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde VD corresponde a dominios variables de cadena pesada o ligera, C dominio constante, X1 un aminoácido o polipéptido y X2 una región Fc, donde dichas proteínas presentan la capacidad de unión a los mismos o diferentes antígenos y no al anticuerpo trastuzumab, sin embargo, tal como resulta evidente para una persona medianamente versada en la materia, dicha molécula corresponde a un anticuerpo

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

monoclonal, el cual, en términos de estabilidad e interacciones, presenta un comportamiento equivalente al anticuerpo trastuzumab y por lo tanto, se considera un equivalente técnico bien conocido que de acuerdo con las enseñanzas del documento D2 puede ser formulado junto con una enzima hialuronidasa humana recombinante, que mejora la biodisponibilidad y permite la administración de volúmenes más grandes con menor dolor y reacciones colaterales en el sitio de inyección (Pág. 31 y 32, párr. [0184]).

Frente al argumento de la recurrente donde señala que no existe motivación respecto a cuál de los excipientes divulgados daría como resultado una formulación estable de un anticuerpo y hialuronidasa, este Despacho reitera a la recurrente que el documento D2 enseña una formulación para administración parenteral del tipo líquido o liofilizado que incorpora un anticuerpo, buffer de histidina (1 a 50mM), cloruro de sodio (0-300 mM), sacarosa o trehalosa (0-10%), manitol (1-10%), metionina (5 a 10 mM), polisorbato 80 (0 a 0.05%) y la enzima hialuronidasa (Pág. 31 y 32, párr. [0184]). Asimismo, respecto al argumento de la recurrente donde señala que el documento D2 únicamente hace una referencia general acerca de la adición de hialuronidasa pero no sugiere la cantidad de la misma, este Despacho aclara a la recurrente que la anterioridad incorpora por referencia la divulgación de los documentos WO2004078140 y US2006104968 (Pág. 32, párr. [0184]), en los cuales se establece que el contenido de hialuronidasa recombinantes en una formulación parenteral líquida, se encuentra en el rango entre 500 y 100000 U/ml (Pág. 39, Párr. [0423] de US2006104968) y señala el trastuzumab como uno de los anticuerpos monoclonales con los cuales se puede combinar dicha hialuronidasa (Pág. 43, Párr. [0438] de US2006104968). Por lo tanto, contrario a lo sugerido por la recurrente, el documento D2 divulga la posibilidad de formular una composición líquida para administración parenteral de trastuzumab junto con hialuronidasa recombinante humana en una concentración entre 500 y 100000 U/ml.

Respecto a la selección del agente tampón y los agentes crioprotectores, este Despacho aclara a la recurrente que para los excipientes de la formulación líquida divulgados en el documento D2, la anterioridad enseña una primera elección para cada agente junto con el rango de concentración, por ejemplo, en la selección del agente tampón se indica como primera elección un buffer de L-histidina 1 a 50mM y como crioprotectores sacarosa 0-10% o trehalosa. Por lo tanto, contrario a lo argumentado por la recurrente, el documento D2 enseña sin ambigüedad los excipientes empleados para la formulación de la composición y no como posibilidades de listados indefinidos.

En conclusión, este Despacho encuentra que a partir de las enseñanzas de las anterioridades D1 y D2, una persona versada en la materia encontraría la motivación para incorporar la hialuronidasa recombinante humana (500 y 100000 U/ml), divulgada en la formulación del documento D2 que mejora la biodisponibilidad y disminuye las reacciones colaterales en el sitio de inyección (Pág. 31 y 32, párr. [0184]), en una formulación que comprende trastuzumab (102mg/ml), trehalosa 245 mM, succinato de sodio 21 mM, histidina 21 mM y Tween 20® 0.04% con un pH de 6.0 con estabilidad mayor a 180 días a 40 °C, tal

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

como la divulgada en el documento D1 (Col. 11, Línea 23 a Col. 27, Línea 32) para obtener una formulación estable de alta concentración que incorpora hialuronidasa como agente aumentador de la biodisponibilidad, tal como la reclamada en las reivindicaciones 1 a 15, y por tanto, este Despacho encuentra que dicha formulación carece de nivel inventivo.

Frente al argumento donde señala que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no subsanan las diferencias entre dichos documentos y la solicitud reclamada, dado que ninguno de los documentos provee enseñanzas que permitan conocer cuales excipientes son requeridos para obtener una formulación líquida altamente estable de trastuzumab y hialuronidasa, este Despacho reitera a la recurrente que la formulación divulgada en el documento D1 comprende todos los elementos y características de la formulación reclamada, excepto por la incorporación de hialuronidasa, es decir, una formulación líquida de alta concentración de trastuzumab con estabilidad a 180 días a una condición de 40 °C; por otra parte, el documento D2 enseña una formulación líquida de un anticuerpo que comprende buffer de histidina, NaCl, sacarosa o trehalosa, manitol, metionina, polisorbato 80 y la enzima hialuronidasa como aumentador de la biodisponibilidad (Pág. 31 y 32, párr. [0184]), por lo cual, contrario a lo señalado por la recurrente, este Despacho considera que la incorporación de hialuronidasa recombinante (500 a 100000 U/ml) para incrementar la biodisponibilidad de un anticuerpo monoclonal, ya había sido divulgada en el documento D2 y su incorporación en la formulación estable de alta concentración de trastuzumab divulgada en D1 no genera ningún resultado inesperado, dado que la estabilidad a largo plazo a una temperatura mayor a 25 °C para una formulación líquida de alta concentración de trastuzumab, ya había sido divulgado en D1, por lo que se concluye que la materia reclamada carece de nivel inventivo frente al conjunto de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

Finalmente, se aclara a la recurrente que el examen de patentabilidad realizado por este Despacho se realizó sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada, siendo dicho análisis generado a partir de documentos del mismo campo técnico, por lo cual el examinador se situó en el momento que se planteó la necesidad de desarrollar una formulación líquida estable de alta concentración de trastuzumab y un agente aumentador de la biodisponibilidad, siendo establecidos los documentos D1 y D2 como el estado del arte más cercano, por lo que se aclara a las recurrentes que el análisis del Examinador muestra la obviedad de la invención a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia y no de un análisis retrospectivo de la invención.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad legalmente previstos, específicamente el de nivel inventivo, y en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:82283

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/11-178794

y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución No. 49854 del 22 de Agosto de 2014, 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 SYNTHESIS S.A.S. y LAFRANCOL S.A. en su calidad de opositoras, advirtiéndoles que contra ella no procede recurso alguno, por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 20 Oct 2015

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: John Fredy Hernandez Montaño

Revisó: Jeny Paola Villate Becerra

Revisó: Carlos Alberto Ortiz Lopez

Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia

Aprobó: José Luis Londoño Fernández