

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178794- -00015-0000

Fecha: 2014-10-03 16:37:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 412

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA DE ANTICUERPO ANTI-HER2".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 11-178.794.-

Yo, **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, mayor, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial de la sociedad **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Basilea, Suiza, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **49854**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 22 de agosto de 2014, en cuanto hace referencia a la negación del privilegio de patente de invención para la solicitud en referencia, por una supuesta falta de **Nivel Inventivo** de dicha solicitud.

I. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Me permito manifestar ante ese Despacho que mi mencionado Recurso de Reposición encuentra fundamento en que el contenido de la Resolución Número **49854** evidencia que durante el examen técnico realizado a la solicitud denegada de ninguna manera se consideró en su verdadera dimensión el alcance e importancia de la formulación farmacéutica líquida estable, altamente concentrada de Trastuzumab que es objeto de la invención allí reclamada.

Es así que, a pesar de los argumentos proporcionados por el solicitante en mi memorial de 21 de noviembre de 2013 (en respuesta al Oficio No. **15882**), en la Resolución impugnada ese Despacho presenta objeciones frente a la Claridad de las reivindicaciones, y mantiene las objeciones frente al Nivel Inventivo de la invención, afirmando categóricamente lo siguiente:

Frente a la Claridad de las reivindicaciones:

"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, pertuzumab, 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 pertuzumab, T-MD1 como anticuerpos anti HER2 o combinaciones de los mismos."

Y frente al Nivel Inventivo de la solicitud concluye que:

"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 vista de lo anterior, a continuación me permito brindar argumentos técnicos que no sólo demostrarán a ese Despacho que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad de las reivindicaciones exigido por el Artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, y con el requisito de Nivel Inventivo exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, sino 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 a los mencionados Artículos 18 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

1. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Inicialmente, me permito manifestar que el solicitante, al amparo de lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, ha modificado la solicitud presentando un capítulo reivindicatorio modificado, que reemplaza al actualmente presentado.

En conexión con las señaladas modificaciones, me permito resaltar que estas no se constituyen de ninguna manera en una ampliación del alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que tienen como fin restringir considerablemente la solicitud a una formulación farmacéutica líquida estable altamente concentrada de Trastuzumab, la cual encuentra pleno sustento en la descripción de la solicitud y en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1:** Está basada en la reivindicación 1 actualmente presentada. Sin embargo ahora se ha eliminado la referencia a Pertuzumab y T-DM1, limitando la reclamación a una formulación líquida y de administración subcutánea de Trastuzumab.
- **Reivindicaciones 2 a 8:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 2 a 8 actualmente presentadas.
- **Reivindicaciones 9 a 12:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 9 a 12 actualmente presentadas. Sin embargo, consecuentemente con la modificación realizada sobre la reivindicación 1, se ha eliminado la referencia a Pertuzumab y T-DM1, limitando la reclamación a una formulación de Trastuzumab.
- **Reivindicaciones 13 y 14:** Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 13 y 14 actualmente presentadas.
- **Reivindicación 15:** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 16 (Nueva reivindicación 15):** Corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada.
- **Reivindicaciones 17 y 18:** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicación 19 a 21 (Nuevas reivindicaciones 16 a 18):**

Corresponden respectivamente a las reivindicaciones 19 a 21 actualmente presentadas.

Es así como, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **18 reivindicaciones** las cuales enfocan la reclamación en las realizaciones preferidas de la invención.

En vista de estos hechos, y a la luz de la facultad que la Decisión Andina 486 otorga al solicitante mediante las disposiciones que establece el Artículo 34 de la misma:

"Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material."
(Énfasis añadido)

Resulta claro que la presentación del mencionado capítulo reivindicatorio modificado, está amparada bajo la legislación Andina, y por lo tanto muy comedidamente solicito a ese Despacho tenerlos en consideración en su análisis del presente Recurso.

2. CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Ahora bien, con respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador afirma lo siguiente:

"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 pertuzumab, T-MD1 como anticuerpos anti HER2 o combinaciones de los mismos."

A este respecto, amablemente me permito llamar la atención de ese Despacho sobre el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial, en el cual, como bien se refirió en el numeral 3.1., se ha **eliminado la referencia a Pertuzumab y T-DM1, limitando la reclamación a una formulación de Trastuzumab.**

En este sentido, cabe resaltar que la formulación farmacéutica líquida altamente concentrada de Trastuzumab que aquí se reclama se encuentra enteramente soportada a lo largo de la descripción de la presente solicitud, específicamente en los ejemplos realizados.

En consecuencia, resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado supera las objeciones presentadas por el Señor Examinador y se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3. CONSIDERACIONES TÉCNICAS FRENTE AL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION DENEGADA.

Ahora bien, el señor Examinador afirma que la materia reclamada en la presente solicitud carecería de Nivel Inventivo con respecto a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **49854**, esto es, los documentos **US6267958 (D1)** y **US2007/071675 (D2)**.

A este respecto el Señor Examinador asegura que una persona normalmente versada en la materia, sin ningún esfuerzo modificaría la composición descrita en el documento D1, incrementando la concentración del anticuerpo anti HER2 (trastuzumab, pertuzumab) e incluyendo la enzima hialuronidasa 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.

Sobre este particular me permito señalar que las enseñanzas de los mencionados documentos D1 y D2, de ninguna manera pueden conducir a la formulación farmacéutica líquida de Trastuzumab, tal y como es reclamada dentro del capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con

este memorial, más aun teniendo en cuenta que tai formulación es estable, altamente concentrada y para la administración subcutánea.

En este sentido, cabe resaltar que la formulación reclamada está caracterizada mediante sus componentes y sus respectivas cantidades. De esta manera, tal formulación contiene:

- a. desde 120 ± 18 mg/ml de Trastuzumab;
- b. de 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$;
- c. de 15 a 250 mM de α,α -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. de más de 150 y hasta 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa

Visto lo anterior, a continuación me permito presentar consideraciones técnicas significativas que demostrarán ante ese Despacho que la formulación farmacéutica líquida de Trastuzumab, la cual se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado es inventiva frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

La combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 de ninguna manera permite obtener la formulación reclamada en la presente solicitud.

El problema técnico existente y la solución técnica planteada en la presente invención

Antes de referirme a las anterioridades señaladas por ese Despacho, es de suma importancia destacar que en el caso de la presente solicitud, el problema técnico a resolver fue: proporcionar una formulación **líquida** altamente concentrada del anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab, que además sea adecuada para la inyección subcutánea.

Este problema técnico, se resolvió mediante el desarrollo de una formulación como la que se reclama en la presente solicitud, la cual se caracteriza porque es una formulación farmacéutica líquida estable, altamente concentrada y para la administración subcutánea, que comprende:

- a. desde 120 ± 18 mg/ml de **Trastuzumab**;
- b. de 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$;
- c. de 15 a 250 mM de α,α -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. de más de 150 y hasta 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

En conexión con lo anterior, cabe resaltar que las formulaciones líquidas tienen la ventaja de que no necesitan ser reconstituidas antes de su administración, esto en comparación con formulaciones liofilizadas que si requieren dicha reconstitución. En otras palabras las formulaciones aquí reclamadas están listas para ser utilizadas.

En este sentido, me permito agregar que hasta la fecha de prioridad de la presente solicitud, no era conocido que el Trastuzumab podría formularse junto con la enzima hialuronidasa en una formulación líquida estable y altamente concentrada.

Adicionalmente, es de destacar que formular dos proteínas diferentes en una misma solución líquida altamente concentrada, la cual es estable durante un tiempo prolongado, de ninguna manera corresponde a una tarea de rutina en el desarrollo de una formulación farmacéutica.

Asimismo, me permito manifestar que ninguno de los documentos citados como arte previo divulga o sugiere la combinación específica de excipientes que se reclama en la presente invención, e incluso al combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2, una persona normalmente versada en la materia no habría llegado a la formulación de la presente solicitud tal y como es reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado.

Documento D1

Ahora bien, cabe resaltar que el documento D1 está dirigido a una formulación **liofilizada** de proteína en lugar de una formulación líquida estable (Ver el Resumen de D1).

En tal sentido, el documento D1 no divulga y mucho menos sugiere específicamente la formulación líquida estable y altamente concentrada de Trastuzumab y hialuronidasa, como se reclama en la presente solicitud.

El documento D1 enseña que después de reconstituir la formulación liofilizada, la solución resultante tiene un tiempo de almacenamiento limitado a 25°C por lo que solo puede ser almacenada en condiciones de refrigeración (4°C) por 90 días (D1, columna 25, líneas 16-19).

Contrario a lo divulgado en el documento D1 y según los datos proporcionados en los ejemplos de la descripción de la presente solicitud, **las formulaciones farmacéuticas líquidas de la presente invención pueden ser almacenadas no solo a 5°C durante un largo tiempo, sino también a 25°C durante 12 semanas.**

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que la **formulación farmacéutica líquida tal y como aquí se reclama posee una inesperada estabilidad mejorada, en comparación con la formulación reconstituida que se describe en D1.**

En conclusión, las diferencias técnicas entre la materia que divulga el documento D1 y el objeto de la presente solicitud se pueden resumir de la siguiente manera:

(i) El documento D1 no describe el empleo de la enzima hialuronidasa en una formulación farmacéutica, y

(ii) No existe ninguna sugerencia en el documento D1 acerca de que una formulación líquida de un anticuerpo anti-HER2, la cual es estable y altamente concentrada, y que puede ser aplicada directamente, pueda ser obtenida sin liofilización intermedia.

Por todo lo anterior, es evidente que la **formulación farmacéutica líquida de Trastuzumab**, tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial es inventiva respecto a las enseñanzas divulgadas en el documento D1.

Documento D2

Ahora bien, cabe señalar que el documento D2 está dirigido a proteínas de unión multiespecíficas y multivalentes y claramente éste documento NO complementa o subsana las deficiencias de D1.

Aún al combinar las enseñanzas de D1 con las enseñanzas de D2, una persona normalmente versada en la materia no habría podido llegar a la formulación inventiva que se reclama en la presente solicitud.

Asimismo, es importante destacar que el documento D2 brinda una descripción muy general acerca de composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parental. Tan es así, que el documento D2 tampoco proporciona ningún ejemplo o detalles específicos acerca de las formulaciones.

En ese orden de ideas, también cabe destacar que el documento D2 no divulga una formulación de un anticuerpo dirigido a HER2. Este documento es silente respecto a formulaciones líquidas altamente concentradas del anticuerpo dirigido a HER2 Trastuzumab como se reclaman en la presente solicitud.

Los señalamientos anteriores, son aún mucho más claros a partir de la siguiente comparación directa de las enseñanzas del documento D2 y las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 de la presente solicitud:

En este sentido, la reivindicación 1 modificada que se presenta con este memorial, está dirigida a una **formulación farmacéutica líquida estable y altamente concentrada**, que comprende:

a) 120 ± 18 mg/ml de Trastuzumab

En relación con esta característica, la divulgación encontrada en la pág. 31, párrafo [0184] del documento D2 está referida a formulaciones de "*las proteínas de unión de la invención*", tales proteínas de acuerdo al Resumen y a la breve descripción de la invención de D2 son proteínas de unión multivalentes, es decir moléculas del tipo DVD-Ig.

Por lo tanto, el párrafo [0184] no divulga una formulación de Trastuzumab como lo indica el señor examinador en la tabla 1 de la resolución aquí impugnada, sino más bien divulga formulaciones de proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas, las cuales pueden comprender, entre otras cosas, el dominio de cadena ligera de uno de los anticuerpos divulgados en el párrafo [0113] de D2.

Concretamente, es evidente que las proteínas de unión multivalentes divulgadas en D2 para el empleo en las formulaciones allí divulgadas son diferentes al anticuerpo que incluyen las formulaciones reivindicadas.

Asimismo, cabe destacar que incluso si tales moléculas DVD-Ig fueran consideradas equivalentes al anticuerpo como se reivindica, D2 menciona el anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab simplemente como parte de una larga lista de posibles anticuerpos, es decir, simplemente como uno de 127 posibles anticuerpos madre, de los que pueden derivarse las moléculas DVD-Ig (Ver: D2, párrafos [0042], [0099] y particularmente el párrafo [0112]).

Adicionalmente, es importante resaltar que la molécula DVD-Ig, en realidad no es un anticuerpo. La molécula DVD-Ig está modificada para contener dos diferentes especificidades en cada "brazo" del anticuerpo. En particular, una DVD-Ig está diseñada de manera que cada cadena pesada y ligera contiene dos dominios variables conectados mediante un pequeño péptido conector (Ver D2, fig. 1 junto con el párrafo [0012]).

En consecuencia, una molécula DVD-Ig generada a partir del anticuerpo anti-HER2 Ig Trastuzumab (como bien se menciona en párrafo [0112] de D2) sería una molécula de unión que comprende un dominio variable que se une al epítipo HER24D5 (derivado de Trastuzumab) y un dominio variable que se une a un segundo epítipo diferente dentro de cada brazo del anticuerpo. Cabe resaltar que tal diseño difiere de un anticuerpo biespecífico IgG clásico, en donde cada "brazo", es decir cada fragmento Fab, se une a un epítipo diferente.

En contraste con lo anterior, el anticuerpo que está incluido en la formulación que se reclama en la reivindicación 1 no puede abarcar la molécula DVD-Ig divulgada en el documento D2. Por ejemplo, en la pág. 44, líneas 10-14 de la presente solicitud, se señala que:

"El término "anticuerpo" aquí se utiliza en el sentido más amplio y cubre específicamente los anticuerpos monoclonales de longitud completa, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo anticuerpos biespecíficos) formados de al menos dos anticuerpos de longitud completa..."
(pág. 44, líneas 10-14 de la presente solicitud)

Adicionalmente, en la pág. 45, líneas 14-16 de la presente solicitud se especifica que el término "anticuerpo de longitud completa" se entiende de la siguiente manera:

"Un "anticuerpo de longitud completa" es uno que comprende una región variable de unión a antígeno así como un dominio constante de cadena ligera

(CL) y dominios constantes de cadena pesada, CH1, CH2 y CH3." (pág. 45, líneas 14-16 de la presente solicitud)

Por lo tanto, aunque el término "anticuerpo" a primera vista abarcaría un anticuerpo multiespecífico (biespecífico), no existe ninguna enseñanza en la solicitud de patente o dentro del conocimiento general que sugiera que el anticuerpo comprenda alguna estructura distinta a la estructura clásica, es decir, una estructura monovalente para cada antígeno (epítipo) al que se une (ver también la definición del término "anticuerpo biespecífico" que se menciona en el párrafo [0056] de D2.

Por consiguiente, la formulación farmacéutica que se reclama en la modificada reivindicación 1 de la presente solicitud, además de especificar claramente que el anticuerpo anti-Her2 es Trastuzumab, no abarca las estructuras de los anticuerpos descritos en D2. Por lo tanto, la característica indicada con el literal (a) de la reivindicación 1 de la presente solicitud, no es anticipada por las enseñanzas del documento D2.

Ahora bien, con relación a la concentración del anticuerpo, el documento D2 simplemente divulga que:

"Preferiblemente, el anticuerpo o porciones de anticuerpo serán preparadas como una solución inyectable que contiene 0,1-250 mg/ml de proteína de unión." (D2, párrafo [0184]).

Del anterior párrafo, resulta confuso que los anticuerpos multivalentes basados en cualquiera de los 127 anticuerpos divulgados en el párrafo [0113] de D2 puedan ser formulados a cualquier concentración dentro del rango de 0.1-250 mg/ml y no existe motivación con respecto a cuál de los excipientes divulgados en el párrafo [0184] daría como resultado una formulación estable, y mucho menos una formulación líquida estable que comprende específicamente un anticuerpo y hialuronidasa.

Con lo anterior, es evidente que el documento D2 tampoco divulga la concentración específica de 120 mg/ml como se reclama en la presente solicitud.

b) 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de 5.5 ± 6

En relación con esta característica, la divulgación encontrada en la pág. 31, párrafo [0184] del documento D2 es la siguiente:

"El buffer puede ser L-histidina (1-50 mM), óptimamente 5-10 mM, a un pH de 5,0 a 7,0 (de manera óptima pH 6,0). Otros buffers adecuados incluyen, pero no se limitan a, succinato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio o fosfato de potasio."

Partiendo de lo anterior, es evidente que el documento D2 no solamente divulga un agente tamponador de histidina sino que también divulga que se pueden emplear cuatro agentes tamponadores adicionales. En este sentido, es claro que dentro de D2 no existe ninguna motivación que indique cuál agente tamponador es usado con preferencia y mucho menos conduciría a una formulación líquida estable, mucho menos a una formulación líquida estable de Trastuzumab.

Adicionalmente, tras la cuidadosa lectura de las enseñanzas del documento D2, es claro que tal documento tampoco enseña un buffer Histidina/HCl tal y como se reclama en la reivindicación 5 del capítulo reivindicatorio modificado.

Con todo lo anterior, es evidente que el documento D2 no divulga y mucho menos sugiere el subrango de pH de 5.5 ± 6

c) 15 a 250 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente de 5 a 25 mM de metionina

En relación con esta característica, la divulgación encontrada en la pág. 31, párrafo [0184] del documento D2 es la siguiente:

"Los crioprotectores pueden ser incluidos para una forma de dosificación liofilizada, principalmente sacarosa al 0-10% (de manera óptima 0,5-1,0%). Otros crioprotectores adecuados incluyen trehalosa y lactosa."

De lo anterior, es claro que tales ingredientes son mencionados solamente en el contexto de una formulación liofilizada, y no con relación a una formulación líquida.

Por lo tanto, el documento D2 no enseña el empleo de tales ingredientes en el contexto de una formulación líquida.

Por otro lado, el documento D2 divulga en su página 31, párrafo [0184] que:

"Los estabilizantes pueden utilizarse tanto en formas de dosificación líquidas como en formas liofilizadas, principalmente de 1-50 mM de L-metionina (de manera óptima 5-10 mM)."

No obstante lo anterior, el documento D2 enseña que, además de o en lugar de los estabilizantes, pueden ser adicionados a la formulación otros excipientes como el cloruro de sodio, crioprotectores, tensioactivos y agentes de relleno.

En este sentido, no existe ninguna motivación en el documento D2 acerca de cuál de estos excipientes podría ser seleccionado, o cuáles de ellos y en qué combinación podrían ser empleados preferentemente para dar lugar a una formulación líquida estable, y mucho menos para obtener una formulación líquida estable de Trastuzumab.

d) de 0,01 a 0,08% de un tensioactivo no iónico

En relación con esta característica, la divulgación encontrada en la pág. 31, párrafo [0184] del documento D2 es la siguiente:

"Otros agentes de relleno adecuados incluyen glicina, arginina, pueden ser incluidos como 0-0,05% de polisorbato-80 (de manera óptima desde 0,005 hasta 0,01%). Tensioactivos adicionales incluyen, pero no se limitan a polisorbato 20 y tensioactivos BRIJ."

Sin embargo como bien se resaltó anteriormente, el documento D2 enseña que, además de o en lugar de los estabilizantes, pueden ser adicionados a la formulación otros excipientes como el cloruro de sodio, crioprotectores, tensioactivos y agentes de relleno.

Consecuentemente, no existe ninguna motivación en el documento D2 acerca de cuál de estos excipientes podría ser seleccionado, o cuáles de ellos y en qué combinación podrían ser empleados preferentemente para dar lugar a una formulación líquida estable, y mucho menos para obtener una formulación líquida estable de Trastuzumab.

e) de más de 150 y hasta 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa

Con relación a esta característica, es evidente que el documento D2 hace una referencia muy general acerca de que la hialuronidasa puede ser adicionada a una composición farmacéutica (D2, párrafo [0184]). Sin embargo, no existe ninguna motivación acerca de la cantidad de hialuronidasa y tampoco acerca de cuál agente buffer y qué otros excipientes pueden ser usados como parte de una composición farmacéutica que comprende Trastuzumab y hialuronidasa.

Cabe destacar que la hialuronidasa es una enzima cuya actividad puede estar influenciada por el agente buffer o tamponador, por los excipientes y por otros ingredientes de la composición farmacéutica. A pesar de esto, los inventores de la presente solicitud inesperadamente lograron obtener una formulación farmacéutica líquida que pudiera estabilizar ambas proteínas, es decir, la hialuronidasa y el Trastuzumab en altas cantidades.

En resumen, las diferencias técnicas entre el documento D2 y la presente solicitud consisten en que:

(i) El documento D2 está relacionado con moléculas DVD-Ig y no con Trastuzumab como en la presente solicitud. La concentración específica de 120 mg/mL tampoco es mencionada ni sugerida por dicha anterioridad.

(ii) El documento D2 no divulga la combinación específica de un agente tamponador de histidina, α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente de 5 a 25 mM de metionina, un tensioactivo no iónico y hialuronidasa.

D2 enseña que una formulación farmacéutica que comprende la molécula DVD-Ig, puede opcionalmente comprender uno o más agente tamponador, un crioprotector, un estabilizante, un agente de relleno y un adyuvante, pero no brinda ninguna motivación acerca de cuál combinación exacta de esos excipientes permitiría obtener una formulación altamente concentrada y estable, y mucho menos una formulación que comprende Trastuzumab y hialuronidasa.

Lo anterior también es evidente a partir de los ejemplos 1 a 4 del documento D2, en donde las formulaciones de "anticuerpo", es decir, que contienen una molécula DVD-Ig, comprenden ya sea un sistema buffer o tamponador solo, o bien que tienen la molécula DVD-Ig como el único ingrediente activo.

(iii) El documento D2 no divulga el empleo de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa en una formulación líquida, y

(iv) El documento D2 no divulga una formulación líquida de Trastuzumab y hialuronidasa.

Las enseñanzas divulgadas en el párrafo [0184] del documento D2 no divulgan de manera directa e inequívoca la formulación farmacéutica tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado que se presenta junto con este memorial.

En vista de todo lo anterior, es evidente que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no subsanan las diferencias técnicas entre estos documentos y la presente invención, dado que D1 se relaciona con una formulación liofilizada y no con una formulación líquida. Ambos documentos citados no proveen ninguna enseñanza que permita conocer específicamente cuáles excipientes son requeridos para obtener una formulación líquida altamente estable de Trastuzumab y hialuronidasa.

En consecuencia, es evidente que **ninguno de los documentos citados solos o en combinación podría conducir a que la persona versada en la materia inequívocamente obtuviera la formulación farmacéutica líquida estable, altamente concentrada de Trastuzumab de la presente solicitud, la cual posee una estabilidad sorprendentemente mejorada.**

Por último, muy respetuosamente me permito señalar, que la única motivación que tendría la persona versada en la materia para llegar a la formulación de Trastuzumab aquí reclamada, 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", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de las enseñanzas contenidas dentro de D1 y D2 y modificándolas de manera que permitan construir la formulación reclamada por la presente solicitud, pasos que de ninguna manera podrían ser evidentes para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

En este sentido vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas modificaciones particulares de las enseñanzas de D1 y D2 parezcan obvias, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estas modificaciones resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Visto lo anterior, me permito manifestar ante ese Despacho que a la luz de los argumentos anteriores es evidente que la formulación que se define en el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

4. REQUISITOS EXIGIDOS POR EL ARTÍCULO 18, LA EVALUACIÓN DEL NIVEL INVENTIVO DE UNA SOLICITUD DE PATENTE.

Dentro del contexto de los argumentos discutidos anteriormente, me permito señalar que el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000 exige de forma manifiesta que la invención no debe resultar obvia ni se debe poder derivar de forma evidente de lo existente en el arte previo, y por lo tanto es en este sentido que el examinador debe encaminar su análisis para sopesar si una solicitud es o no merecedora del beneficio de patente.

Así mismo, me permito llamar la atención a ese Despacho a que el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se ha pronunciado con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente¹:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por Nivel Inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo

¹ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de Nivel Inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Con respecto a este señalamiento me permito resaltar que resulta indiscutible que para la legislación Andina, para que exista afectación del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud de patente, es necesario que la invención allí revelada sea derivable de forma clara y directa del arte previo, y que las enseñanzas de este arte previo sin lugar a dudas conduzcan a dicha invención.

Consecuentemente, para el caso que nos compete dado que a partir de las enseñanzas del arte previo no "salta a la vista de manera clara y directa" la formulación farmacéutica líquida estable, altamente concentrada de Trastuzumab para administración subcutánea, de la presente invención, y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos de que tal formulación tendría una inesperada estalidad mejorada, es evidente que el arte previo no puede afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

II. CONCLUSIONES

Con base en los argumentos técnicos mostrados previamente, me permito manifestar ante ese Despacho que la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión, especialmente como es ahora reclamada dentro del capítulo reivindicatorio modificado, no solamente es clara y se encuentra sustentada en la descripción, sino que además presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo citado en la Resolución Número **49854** aquí impugnada, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones establecidas en los Artículos 18 y 30 de la Decisión Andina 486 de 2000, y por lo tanto demostrando ser merecedora del privilegio de patente requerido.

Es así como, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que la formulación de

Trastuzumab que es objeto de la solicitud en estudio, de ninguna manera resultaría evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de dichos documentos, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

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 los Artículos 14, 18 y 30 de dicha Decisión.

III. SOLICITUD

En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y de los argumentos presentados y revocar la Resolución Número **49854**, para conceder el privilegio de patente solicitado.

IV. PODER

En este punto me permito mencionar ante ese Despacho que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria fue presentado junto con la solicitud de patente el 26 de diciembre de 2011.

V. ANEXOS

Anexo al presente recurso me permito presentar:

- (i) Recibo número 14-0098503, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia de las páginas **103 a 105** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, discutido en el presente memorial, el cual consta de **18** reivindicaciones;

VI. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º, Bogotá D.C.

Del Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0098503

Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2014 - 13:36:41

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA SA

NI 83.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	610766446	16/09/2014	10.794.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	128.000.00	128.000.00
				\$128.000.00

SON: **CIENTO VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178794- -00015-0000

Fecha: 2014-10-03 16:37:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 16 de 2014 - 13:36:48

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica líquida estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 para administración subcutánea, que comprende:

- a. desde 120 ± 18 mg/ml de Trastuzumab;
- b. de 1 a 50 mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de $5,5 \pm 0,6$;
- c. de 15 a 250 mM de α,α -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. de más de 150 y hasta 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

2. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 2.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

3. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 12.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

4. Una formulación farmacéutica estable, altamente concentrada, de un anticuerpo farmacéuticamente activo anti-HER2 de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 1.000 a 16.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

5. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el agente tamponador de histidina es histidina/HCl 20 mM.

6. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la concentración de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa es 210 mM.

7. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el tensoactivo no iónico es un polisorbato seleccionado de entre el grupo que consiste de polisorbato 20, polisorbato 80 y un copolímero de polietileno y polipropileno.

8. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente

concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la concentración del polisorbato es de 0,02% (p/v), 0,04% (p/v) o 0,06% (p/v), respectivamente.

9. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 ± 18 mg/ml de Trastuzumab; 10 a 30 mM, o 20 mM de un agente tamponador de histidina; 150 a 250 mM, o 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente metionina como un segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM o 5 a 15 mM, o 10 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y de 1.000 a 16.000 U/ml, o 1.500 a 12.000 U/ml o 2.000 U/ml, o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

10. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de Trastuzumab; 10 a 30 mM, o 20 mM de un agente tamponador de histidina; 150 a 250 mM o 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente metionina como segundo estabilizante a una concentración de 5 a 25 mM, o 5 a 15 mM, o 10 mM; de 0,01 a 0,08 % de un tensoactivo no iónico; y 1.000 a 16.000 U/ml, o 1.500 a 12.000 U/ml, o 2.000 U/ml o 12.000 U/ml respectivamente de una enzima hialuronidasa.

11. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de Trastuzumab; 20 mM de un agente tamponador de histidina; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa, y opcionalmente 10 mM de metionina como segundo estabilizante; 0,04 a 0,06 % de polisorbato 20; y 12.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

12. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende 120 mg/ml de Trastuzumab; 20 mM de un agente tamponador de histidina; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa; y opcionalmente 10 mM de metionina como segundo estabilizante; 0,04 a 0,06 % de polisorbato 20; y 2.000 U/ml de una enzima hialuronidasa.

13. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente

concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la enzima hialuronidasa es rHuPH20.

14. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende 120 mg/ml de Trastuzumab; 20 mM de L-histidina /HCl a un pH de 5,5; 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada y 10 mM de metionina, 0,04% de polisorbato 20, y 2.000 U/ml de rHuPH20.

15. Una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que es estable tras la congelación y descongelación.

16. Un dispositivo de inyección que comprende una formulación farmacéutica de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrada y estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

17. Un equipo que comprende uno o más viales que contienen la formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. El equipo de acuerdo con la reivindicación 17 que comprende además un dispositivo de inyección.