

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-283797- -13	FECHA: 2016-06-27 10:11:44
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 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

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

Asunto: Radicación: 13-283797- -13
Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 519
Oficio: 8288
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 N° 13-283797-00000-0000	03/Diciembre/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-283797-00000-0000	03/Diciembre/2013
	Radicado N° 13-283797-00006-0000	06/Noviembre/2014
Oposiciones:	Radicado No 11-178794-00006-0000	Synthesis 13/Junio/2012
	Radicado No 11-178794-00005-0000	Lafrancol 31/Julio/2012
Respuesta de la solicitante:	Radicado No 11-178794-00007-0000	19/Noviembre/2012
Prioridad:	EP 09167025.7	Prioridad: EP 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. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

La presente solicitud es una divisional de la solicitud original 11-178794

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la 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. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 14 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 13-283797-00006-0000).

Título de la solicitud: "Formulación subcutánea de anticuerpo anti-HER2" (Radicado N°. 13-283797-00000-0000).

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, agente tamponante, un estabilizante y un tensioactivo no iónico.

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

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 11 -14 no es patentable de acuerdo con el Art citado. A pesar de las reivindicaciones se encabezan como dispositivo o kit se definen por características que corresponden a método de tratamiento como la administración secuencial o hace referencia a instrucciones de administración.

6. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud, porque la solicitud se refiere a formulaciones concentradas de Trastuzumab para inyección subcutánea, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 tiene un error tipográfico, ya que en lugar de "Traztuzumab" debe ser trastuzumab. Se solicita hacer la corrección necesaria.

La reivindicación 5 y 6 tienen un error tipográfico, ya que el término "de acuerdo" esta duplicado. Se solicita hacer la corrección necesaria.

Las reivindicación 1 no es clara porque el término "opcionalmente" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

La reivindicación 7 no es clara, pues se refiere a "estable a la congelación y descongelación" que es un resultado a alcanzar y no definen a la formulación, puesto

que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 8 no es clara, ya que la reconstitución no es una característica técnica de una composición. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales, estructurales o funcionales.

Las reivindicaciones 9 y 10 no tienen soporte en la descripción, ya que no se menciona el desarrollo del dispositivo reivindicado. Por otra parte, un dispositivo no se caracteriza por la composición que contiene.

7. 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 más 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 publicado 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.

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, pues se 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 Lafranco

Afirma el opositor que la presente solicitud se refiere a formulaciones farmacéutica inyectables subcutaneas 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 opinion 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 cantidad de medicamentos al agregar un componente adicional a sus formulaciones, como lo es la presencia de la enzima hialuronidasa (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 estos 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 de la Solicitante

Respecto a la oposición de Laboratorios Synthesis, la solicitante manifiesta que las objeciones presentadas respecto a métodos de tratamiento, que el capítulo reivindicatorio modificado presentado adjuntado a la respuesta, 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. Manifiesta la 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.

Respecto a las objeciones de nivel inventivo la 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 por 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 y mucho menos el tipo y concentración de agentes adicionales que se requieren para hacer que esta concentración sea estable. Dice la 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 tenso activo y una enzima hialuronidasa, como la que es reclamada por la presente solicitud.

Respecto a la oposición de Laboratorios Lafrancol, la 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 anticuerpo

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 la solicitante 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, la 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 posterior a la fecha de prioridad de la presente solicitud (Prioridad solicitud 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 este 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 la solicitante 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 la solicitante 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

Frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado por la solicitante en la presente solicitud divisional de la solicitud original 11-178794, 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 la glicoproteína hialuronidasa sHASEGP modificada 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 W02006/044908 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 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.

8. Determinación del Estado de la Técnica

Novedad (Art 16 D486)

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de prioridad: 31/Julio/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	Art 1*	Lam X. Antioxidants for Prevention of Methionine Oxidation in Recombinant Monoclonal Antibody HER2	11/Noviembre/1997

* Antioxidants for Prevention of Methionine Oxidation in Recombinant Monoclonal Antibody HER2. Lam X *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 86, No. 11, 1250-1255.

El documento D1¹ divulga formulaciones líquidas, altamente concentradas, estables para administración subcutánea de trastuzumab (Resumen, Reiv 1).

El documento D2² divulga formulaciones estables, líquidas de trastuzumab (Tabla1, Pág. 1251).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una formulación farmacéutica líquida, estable, altamente concentrada de Trastuzumab...” (Radicado N° 13-283797-00006-0000).

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

Características esenciales	D1
Una formulación farmacéutica líquida, estable, altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea que consiste esencialmente de:	Una formulación líquida estable para administración subcutánea que comprende: (Col. 1, Líneas 15 y 16; Col. 31, Reiv. 1)
a. entre 120 ± 18 mg/mL de Trastuzumab	Entre 50 a 400mg/mL de un anticuerpo (Col. 31, Reiv. 1) Trastuzumab (Col. 31, Tabla 10)
b. entre 1 a 50mM de un agente tamponador de histidina que proporciona un pH de 5,5 ± 0,6	5mM de histidina, pH 6,0 (Col. 22, Tabla 3) 10mM de histidina, pH 6,0 (Col 20, Tabla 2) 20mM de histidina (Col. 30, Línea 16 y 50)
c. entre 15 a 250 mM de alfa, alfa trehalosa dihidratada o sacarosa y opcionalmente entre 5 a 25 mM de metionina	Entre 60mM a 250mM de trehalosa (100-1500 moles por mol de anticuerpo) (Col. 2, línea 55; Fig. 2) Metionina (Col. 16, línea 9)
d. entre 0,01 y 0,08% de un tensoactivo no iónico	Entre 0,005% a 0.2% Tween 20 (Col. 20, Tabla 2)

1 <http://www.google.com/patents/US6267958>

2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9383735>

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, es conocido que la histidina, puede ser referida como histidinaHCl cuando se usa como agente tamponador³.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 5 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 6 consiste en: “Una formulación farmacéutica líquida, estable, altamente concentrada de Trastuzumab...” (Radicado N° 13-283797-00006-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica líquida, estable, altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea que consiste esencialmente de:	Una formulación líquida estable para administración subcutánea que comprende: (Col. 1, Líneas 15 y 16; Col. 31, Reiv. 1)	Una formulación farmacéutica estable de Trastuzumab que comprende: (Conclusión, Pág. 1255; sección experimental, Pág. 1250)
120 mg/mL de Trastuzumab	Entre 50 a 400mg/mL de un anticuerpo (Col. 31, Reiv. 1)	Trastuzumab 5 y 21 mg/mL (Tabla 1, Pág. 1251)
20mM de histidina/HCl pH de 5,5	20mM de histidina (Col. 30, Línea 16 y 50) pH entre 5,0 y 6,5 (Col. 26, Línea 8)	pH 5,0 (Tabla 1, Pág. 1251)
210 mM de alfa, alfa trehalosa dihidratada	Entre 60mM a 250mM de trehalosa (100-1500 moles por mol de anticuerpo) (Col. 2, línea 55; Fig. 2)	No lo reporta
10 mM de metionina	Metionina (Col. 16, línea 9)	14.5 mM de Metionina (Tabla 1, Pág. 1251)
0,04% de polisorbato 20.	Entre 0,005% a 0.2% Tween 20 (Col. 20, Tabla 2)	0.01 de polisorbato 20 (Tabla 1, Pág. 1251)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque divulga formulaciones líquidas, altamente concentradas, estables para administración subcutánea de trastuzumab que comprenden un agente tamponador de histidina, alfa trehalosa y un tensoactivo no iónico (Resumen, Reiv 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y la formulación de la solicitud consiste en que la solicitud define la proporción de metionina.

No se evidencia un efecto técnico al incluirse una proporción definida de metionina en la formulación.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo obtener formulaciones de trastazumab alternativas a las

³ Wang *et al.*, Antibody Structure, Instability, and Formulation. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, VOL. 96, NO. 1, JANUARY 2007

reveladas en D1.

Sin embargo, la utilización de metionina en proporciones definidas, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a formulaciones estables, líquidas de trastuzumab (Tabla 1, Pág. 1251).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría metionina como en el documento D2 en la formulación divulgada en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 6 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 revela dispositivos de inyección para la administración subcutánea de la composición (Col 17, Línea 50).

Puesto que las reivindicaciones dependientes 7 a 10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Las reivindicaciones 6 a 10 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6267958	1 a 10	Novedad
			Nivel Inventivo
D2	Art 1*	6 a 10	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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa 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 2016-06-28

Elaboró: Edward Baudilio Suesca Quintero

Revisó: Jeny Paola Villate Becerra