

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 444

Re: PI.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA ALTAMENTE CONCENTRADA DE TRASTUZUMAB".-Clase A61K 9/00.-Expediente número 13-283.797.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 28 de junio de 2016 y a mi memorial de plazo de 19 de septiembre de 2016.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al **Oficio No. 8288** en relación con excepción a la patentabilidad, título, claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, novedad y nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **TÍTULO DE LA PRESENTE SOLICITUD.**

Primeramente, tomando en consideración lo señalado por el Señor Examinador en cuanto a que: «*El título no corresponde con el objeto de la solicitud (...)»*», me permito expresar que es deseo del solicitante modificar el título de forma que se lee como sigue:

"FORMULACIÓN SUBCUTÁNEA ALTAMENTE CONCENTRADA DE TRASTUZUMAB"

Así pues, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada, toda vez que el nuevo título describe adecuadamente el objeto de la solicitud en estudio.

4. **REIVINDICACIONES.**

4.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio.**

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que define una formulación subcutánea altamente concentrada de Trastuzumab, que es el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas del capítulo descriptivo. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nuevas reivindicaciones 1 a 6:** corresponden a las reivindicaciones 1 a 6 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado respectivamente, las cuales fueron modificadas para corregir los errores tipográficos señalados por el Señor Examinador y eliminar el término «opcionalmente».
- **Nuevas reivindicación 7:** corresponde a la reivindicación 7 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado.
- **Nuevas reivindicaciones 8 a 10:** corresponden a las reivindicaciones 12 a 14 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado respectivamente, las cuales fueron modificadas para modificar la redacción de la definición del kit reclamado.

De acuerdo a lo anterior, me permito señalar que la reivindicaciones **8 a 11** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado fueron **eliminadas** del documento modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de enumeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de conformidad con las modificaciones previamente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 10 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales de la formulación objeto de la presente solicitud, la cual cuenta con pleno sustento en las enseñanzas del capítulo descriptivo.

4.2. Claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Ahora bien, frente a las objeciones de claridad y concisión planteadas por el Señor Examinador, atentamente me permito señalar lo siguiente:

- ✓ «La reivindicación 1 tiene un error tipográfico, ya que en lugar de "Traztuzumab" debe ser trastuzumab».
- ✓ «La reivindicación 5 y 6 tienen un error tipográfico, ya que el término "de acuerdo" esta duplicado».

En relación con las anteriores observaciones, me permito resaltar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, los errores tipográficos señalados por el Señor Examinador fueron corregidos en las nuevas reivindicaciones según aplicara. Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«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».*

En respuesta a lo anterior, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, el término «*opcionalmente*» fue eliminado de la nueva reivindicación 1 (que corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada). Por tanto, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«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 (...)».*

Con respecto a lo anterior, amablemente me permito citar la «*Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*» de la Superintendencia de Industria y Comercio, numeral 2.6.4.2, en donde se menciona que: «*(...) una reivindicación dependiente es la que contiene todas las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que limitan el objeto a proteger*»; como es el caso de la reivindicación en cuestión (nueva reivindicación 7), la cual al ser una reivindicación dependiente contiene y está limitada a las características técnicas de las reivindicaciones de las cuales depende; y se refiere a una característica particular adicional de la invención, no a una resultado a alcanzar como afirma el Señor Examinador. Así pues, me permito solicitar a ese Despacho que la objeción a este respecto sea retirada.

- ✓ *«La reivindicación 8 no es clara, ya que la reconstitución no es una característica técnica de una composición».*
- ✓ *«Las reivindicaciones 9 y 10 no tienen soporte en la descripción, ya que no se menciona el desarrollo del dispositivo reivindicado».*

En cuanto a las anteriores afirmaciones, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, las reivindicaciones 8 a 10 actualmente presentadas fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este documento.

En consecuencia, me permito enfatizar en que el capítulo reivindicatorio modificado adjunto al presente memorial es completamente claro y conciso al reclamar la formulación subcutánea altamente concentrada de Trastuzumab objeto de la solicitud en estudio, la cual se encuentra debidamente soportada por la memoria descriptiva de la misma, cumpliendo así con lo establecido en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Por otra parte, en relación con la afirmación del Señor Examinador en cuanto a que el objeto de las reivindicaciones 11 a 14 actualmente presentadas no es patentable de acuerdo con el Artículo 20 de la Decisión Andina 486/2000, me permito indicar que, tal y como se expuso en el numeral 4.1 del presente memorial, dichas reivindicaciones fueron modificadas con el objetivo de definir el kit reclamado de manera más adecuada teniendo en cuenta lo señalado por el Señor Examinador. De esta manera, amablemente me permito solicitar que la objeción a este respecto sea retirada.

6. **NOVEDAD.**

Por otro lado, el Señor Examinador asegura que la reivindicación 1 actualmente presentada no cumple con el requisito de novedad en vista de las enseñanzas del documento **US 6267958 (D1)**.

Frente a lo anterior, respetuosamente me permito resaltar que el documento D1 no divulga o sugiere una formulación farmacéutica líquida, estable y altamente concentrada de un anticuerpo anti-HER2 farmacéuticamente activo para inyección subcutánea en donde la formulación farmacéutica comprende puntualmente el anticuerpo anti-HER2 «Trastuzumab» en una cantidad de «120 ± 18 mg/ml». Además, dicho documento no revela la específica combinación de excipientes y concentraciones de la formulación reclamada en la solicitud en estudio. Por consiguiente, me permito manifestar que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador establece que la materia reclamada en la reivindicación 6 actualmente presentada carece de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** y **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 (D2)**, siendo el documento D1 considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en dicha reivindicación, puesto que da a conocer: «(...) formulaciones líquidas, altamente

concentradas, estables para administración subcutánea de trastuzumab que comprenden un agente tamponador de histidina, alfa trehalosa y un tensoactivo no iónico (...).

En conexión con lo anterior, el Señor Examinador asegura que: *«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 obstante, «No se evidencia un efecto técnico al incluirse una proporción definida de metionina en la formulación».*

Sin embargo, el Señor Examinador describe que: *«(...) la utilización de metionina en proporciones definidas, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a formulaciones estables, líquidas de trastuzumab (...).*

En consecuencia, el Señor Examinador concluye que: *«(...) 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».*

Asimismo, el Señor Examinador explica que: *«Puesto que las reivindicaciones dependientes 7 a 10 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas».*

Ahora bien, frente al análisis anterior realizado por el Señor Examinador, atentamente me permito señalar que en esencia, los inventores de la presente invención han proporcionado formulaciones farmacéuticas líquidas, estables, altamente concentradas de anticuerpo anti-HER2. Específicamente, los inventores han identificado formulaciones líquidas que contienen alta concentración de anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab que son adecuadas para inyección subcutánea y son estables durante almacenamiento a largo plazo. Dichas formulaciones para administración subcutánea proveen terapia de anticuerpo anti-HER2 y mejoran la conveniencia de la administración para los pacientes, por ejemplo, proporcionando un medicamento que está caracterizado por una menor duración de administración en comparación con las formas de administración conocidas, tal como la administración intravenosa.

Por su parte, el documento D1 describe formulaciones de anticuerpo anti-HER2 («Trastuzumab») liofilizadas estables que pueden ser reconstituidas con un diluyente adecuado para generar una alta concentración de proteínas. En este sentido, la diferencia entre el documento D1 y la presente invención radica en al menos tres aspectos:

- (i). El documento D1 no describe una formulación líquida de anticuerpo anti-HER2 altamente concentrado.

- (ii). El documento D1 no divulga o sugiere las cantidades exactas de Trastuzumab y excipientes en la formulación líquida como las reclamadas en la presente solicitud, y en particular, no hace referencia a las cantidades de metionina útiles en una formulación de este tipo.
- (iii). El documento D1 no describe ningún dispositivo de inyección o kit que comprenda la formulación líquida de la presente invención y una enzima hialuronidasa en una formulación separada.

Antes de la invención reclamada, se reconocía que la terapia contra el cáncer con anticuerpos anti-HER2, particularmente con el anticuerpo anti-HER2 «Trastuzumab», podría ser administrada en una forma reconstituida, intravenosa o alternativamente, de forma subcutánea usando una formulación de alta concentración de proteínas (véase col. 21, renglones 19 a 21 del documento D1). Era conocido que las formulaciones líquidas de alta concentración de proteínas anteriores eran desafiadas por problemas de estabilidad tal como la agregación, en particular durante el almacenamiento. En específico, las formulaciones líquidas altamente concentradas de «Trastuzumab» también eran reconocidas como inestables debido a la propensión a la desamidación y/o isomerización de residuos específicos. En el estado líquido, el anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab se degrada por desamidación en el residuo de asparagina (Asn) 30 de la cadena ligera del anticuerpo. Además de la desamidación de Asn, en el estado líquido se puede formar ácido iso-aspartico (isoAsp) en el anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab en el residuo de ácido aspártico (Asp) 102 de la cadena pesada del anticuerpo (véase col. 19, párr. 2 del documento D1). Para proporcionar formulaciones farmacéuticas de anticuerpo anti-HER2 con estabilidad aceptable durante el almacenamiento a largo plazo, fueron desarrolladas y comercializadas formulaciones farmacéuticas de anticuerpo anti-HER2 («Trastuzumab») liofilizadas (véase el documento D1). Sin embargo, luego de la reconstitución, estas formulaciones farmacéuticas comercializadas no son adecuadas para el almacenamiento a largo plazo, es decir, en estado líquido (véase col. 19, renglones 18 a 24 del documento D1).

A pesar de la creencia de que tales formulaciones líquidas, estables no eran factibles, los inventores sorprendentemente descubrieron formulaciones farmacéuticas líquidas, altamente concentradas de anticuerpos anti-HER2, por ejemplo «Trastuzumab», que eran adecuadas para administración subcutánea. Además, los inventores también descubrieron que las formulaciones líquidas reclamadas eran sorprendentemente estables, por al menos 18 meses, como es la vida útil requerida para tales productos farmacéuticos.

Como se describe en por ejemplo la columna 25, renglones 16 a 19, del documento D1, luego de reconstituir la formulación liofilizada, la solución reconstituida tiene un tiempo de almacenamiento limitado a 25°C y puede ser almacenada sólo en refrigeración (4°C) durante 90 días. En contraposición a ello, según los datos proporcionados en los ejemplos de la presente solicitud (particularmente la Formulación G), las formulaciones farmacéuticas

liquidas de la presente invención pueden ser almacenadas no sólo a 5°C durante un largo tiempo sino también a 25°C durante 24 semanas.

Ahora bien, me permito destacar que aun en combinación con el documento D2, la persona normalmente versada en la materia no llegaría a las formulaciones farmacéuticas liquidas, estables, altamente concentradas de Trastuzumab reclamadas. La diferencia entre el documento D2 y la presente invención radica en al menos los siguientes aspectos:

- (i). El documento D2 no describe una formulación líquida de anticuerpo anti-HER2 Trastuzumab altamente concentrada.
- (ii). El documento D2 no divulga o sugiere la formulación específica ni mucho menos la combinación específica de excipientes como se reclaman en la presente solicitud.
- (iii). El documento D2 no describe ningún dispositivo de inyección o kit que comprenda la formulación líquida de la presente invención y una enzima hialuronidasa en una formulación separada.

Las formulaciones en la citada Tabla 1 del documento D2 difieren significativamente en su composición de las formulaciones reclamadas. Además, la cantidad de Trastuzumab en las formulaciones divulgadas en la Tabla 1 del documento D2 se encuentra en el rango de 5 a 21 mg/mL, es decir, en una concentración que es al menos más de 5 veces menor que en la presente invención.

Asimismo, es importante señalar que la formulación reclamada comprende altas concentraciones de Trastuzumab, es decir, 120 mg/mL, las cuales son más difíciles de lograr que formulaciones menos concentradas debido a la tendencia de las proteínas a agregarse en las soluciones. Este problema fue reconocido por los expertos en la técnica y está documentado en el estado del arte. Véase por ejemplo Shire, una minirevisión que informa los desafíos en el desarrollo de dichas formulaciones (adjunto al presente documento):

«El desarrollo de formulaciones de alta concentración de proteínas también resulta en varios desafíos de fabricación, estabilidad, análisis y entrega. [...] La ruta de degradación dependiente de concentración de la agregación es el desafío más grande para desarrollar formulaciones de proteínas a estas altas concentraciones. Además de la posibilidad de agregación de proteínas no nativas y formación de partículas, puede ocurrir la auto-asociación reversible, la cual contribuye a propiedades como la viscosidad que complica la entrega mediante inyección. Viscosidad más alta también complica la fabricación de concentraciones altas de proteínas por enfoques de filtración» (véase «Resumen» de Shire (subrayado fuera del texto)).

Por consiguiente, una persona normalmente versada en la materia no habría tenido expectativa razonable de éxito con relación a que podría ser desarrollada una formulación líquida conteniendo altas concentraciones de Trastuzumab, como se reclama en la presente solicitud.

En consecuencia, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia objeto del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, toda vez que estos no proporcionan ningún indicio, predicción o especulación, ni mucho menos una expectativa razonable de éxito de que una formulación líquida, altamente estable de Trastuzumab altamente concentrado pueda ser lograda. De esta manera, la solicitud en estudio cumple a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al definir la formulación subcutánea altamente concentrada de Trastuzumab objeto de la presente invención, la cual se encuentra plenamente soportada por el capítulo descriptivo de la solicitud en estudio, cumpliendo así con los requerimientos de la Decisión Andina 486/2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la materia objeto de la presente invención no puede ser anticipada y de ninguna manera resultaría evidente a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y/o D2, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial me permito presentar los siguientes documentos:

- (i). Copia de las páginas **103 y 104** correspondientes al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **10 reivindicaciones**; y
- (ii). Copia del artículo: Shire S., Shahrokh Z. y Liu J. (2004). Challenges in the Development of High Protein Concentration Formulations. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, vol. 93, no. 6, págs. 1390-1402.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica líquida, estable, altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea que consiste esencialmente de:
 - a. entre 120 ± 18 mg/ml de Trastuzumab;
 - b. entre 1 a 50 mM de un tampón de histidina que proporciona un pH de 5,5 $\pm 0,6$;
 - c. entre 15 a 250 mM de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa y entre 5 a 25 mM de metionina; y
 - d. entre 0,01 a 0,08% de un tensioactivo no iónico;
2. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tampón de histidina es histidina/HCl 20 mM.
3. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde la concentración de α,α -trehalosa dihidratada o sacarosa es 210 mM.
4. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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.
5. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la concentración del tensoactivo no iónico es de 0,02% (p/v), 0,04% (p/v) o 0,06% (p/v), respectivamente.

6. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea que consiste esencialmente de 120 mg/ml de Trastuzumab, 20 mM de L- histidina/HCl de pH 5.5, 210 mM de α,α -trehalosa dihidratada, 10mM de metionina y 0,04% de polisorbato 20.
7. Una formulación farmacéutica líquida, estable altamente concentrada de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que es estable a la congelación y descongelación.
8. Un kit que comprende uno o más viales que contienen la formulación farmacéutica altamente concentrada, estable líquida de Trastuzumab para inyección subcutánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Un kit de acuerdo con la reivindicación 8 que comprende adicionalmente uno o más viales que contienen una enzima hialuronidasa.
10. Un kit de acuerdo con la reivindicación 9 que comprende adicionalmente uno o más viales que contienen la enzima hialuronidasa rHuPH20.