

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

Por la cual se deniega una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 02 de enero de 2014, con el N° 14-000419-00000-0000, por F. HOFFMANN - LA ROCHE AG., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMULACIONES FARMACÉUTICAS MUY CONCENTRADAS QUE COMPRENDEN ANTICUERPOS ANTI -CD 20", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2010/063271 del 10 de septiembre de 2010., donde la mencionada solicitud se presentó como una división de la solicitud parental N° 12-040141-00000-00000, la cual se beneficia de la fecha de presentación y de la prioridad invocada en ella.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 644 el 15 de mayo de 2012 habiéndose presentado oposiciones por parte de LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., y TECNOQUIMICAS S.A., las cuales una vez estudiadas por el Despacho no desvirtuaron la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 6228, notificado por fijación en lista el 31 de mayo de 2016, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 14000419 del 06 de octubre de 2016, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 18 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que de acuerdo el objeto de la solicitud se modifica el título, el cual quedará de la siguiente manera: "COMPOSICIONES LIOFILIZADAS QUE COMPRENDEN

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

ALTAS CONCENTRACIONES DE RITUXIMAB O OCRELIZUMAB (2H7) O OBINUTUZUMAB (GA101)".

SEXTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SÉPTIMO: Que la(s) reivindicación(es) 1 a 18 no cumple(n) con el requisito de nivel inventivo (Radicado No 14000419 del 06 de octubre de 2016). Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

7.1. Oposición presentada.

Argumentaciones de Synthesis S.A.S.

Dice la opositora que la formulación farmacéutica altamente concentrada y estable de la presente invención sería evidente a la luz de las enseñanzas del documento W02007005608, toda vez que dicho documento revela anticuerpos que se unen a IL-12p40, en particular a interleucina 12 humana, señalando que este documento revela un anticuerpo anti-CD20 como rituximab, o una porción del mismo preparado como una solución inyectable (PAG 67-68) para administración parenteral que puede contener un adyuvante útil como hialuronidasa (Hylenex).

Argumentaciones de Tecnoquímicas S.A.

El opositor señala que la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado sería anticipada por las enseñanzas del documento US2007/071675, toda vez que este revela formulaciones que comprenden un anticuerpo anti-CD20, una enzima hialuronidasa y los demás ingredientes comprendidos en las formulaciones de la invención.

Respuestas del Solicitante

Con respecto a la oposición interpuesta por Laboratorio Synthesis S.A.S., la solicitante indica que el documento señalado por la opositora no puede referirse en particular a una composición de un anticuerpo anti-CD20 debido a que todos los anticuerpos allí desarrollados tienen otra afinidad: hacia las interleucinas 12 y 23 humanas. Igualmente agrega la solicitante que aun cuando el documento W02007005608 se refiere a un adyuvante adecuado para las formulaciones inyectables, en particular para las formulaciones subcutáneas, es la hialuronidasa, dicha indicación no puede ser

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

suficiente para que la persona versada en la materia tenga certeza de que este tipo de sustancia sería adecuada para la formulación en una solución altamente concentrada de un anticuerpo anti-CD20, máxime cuando todas las formulaciones referidas en W02007005608 poseen como principio activo anticuerpos anti-IL-12p40 y dicho documento ni siquiera ejemplifica una composición que comprenda hialuronidasa.

Por otra parte, en relación con la oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A., la solicitante indica que dicho documento no se refiere a anticuerpos específicamente anti-CD20 y ni siquiera ejemplifica una formulación para administración subcutánea de los anticuerpos allí revelados. Agrega que el documento Frost, Gregory I. Expert Opinion on Drug Delivery, Vol. 4, No.4, 427-440, July 2007, no proporciona la formulación farmacéutica concentrada y estable de un anticuerpo anti-CD20 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, sin sugerir de ninguna manera que este componente pueda ser empleado en particular dentro de una composición de un anticuerpo anti-CD20, y mucho menos en una composición de alta concentración de este tipo de anticuerpos.

Agrega la solicitante que el documento W02006/044908 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 11 de CD20 (por ejemplo, Pertuzumab), y una formulación que comprende un anticuerpo que se une a DRS (por ejemplo, Apomab). Sin embargo, dichas formulaciones de ninguna manera comprenden la cantidad de principio activo contenida en las formulaciones de la invención, ni mucho menos el documento sugiere los demás componentes que deben incluirse dentro de la formulación para hacerla estable, o insinúa la posible utilidad de incluir dentro de la formulación una enzima hialuronidasa.

Respuesta del Examinador Técnico

Con respecto al documento presentado por la sociedad Synthesis S.A.S esta Superintendencia encuentra que si bien el metotrexato es un anticuerpo anti-CD20, dicho documento no enseña la manera de obtener las composiciones con alto contenido de anticuerpos anti-CD20 mediante el uso de enzima hialuronidasa en las concentraciones reclamadas por lo cual la oposición se considera infundada.

Por otra parte, la oposición presentada por Tecnoquímicas S.A., falla en explicar la manera como el arte previo permite lograr las composiciones objeto de la presente solicitud, sin embargo, la información contenida en el documento US2007/0071675

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

proporciona sugerencias que direccionan a la persona versada en la materia para el desarrollo de las formulaciones estables que comprenden un anticuerpo anti-CD20.

Finalmente, este Despacho concluye que las oposiciones presentadas son infundadas comoquiera que los documentos US20070071675 y W02007005608 no aportan elementos que desvirtúen el nivel inventivo de la solicitud.

7.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar altas concentraciones de anticuerpos anti-CD20 por vía subcutánea. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-CD20 en altas concentraciones, un tampón, un estabilizador, un surfactante y hialuronidasa rHuPH20.

7.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de agosto de 2009, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20060024300	"Inmunoglobulin variant and uses thereof"	02/Febrero/2006
D2	Expert Opinion Drug Delivery, 2007: Jul(4):427-40	"Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration"	Julio/2007

El documento D1⁽¹⁾ divulga composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD20 como el 2H7 incorporados en una matriz de excipientes conformada por polisorbato, histidina y sacarosa, en donde dichas composiciones se administran subcutáneamente (Resumen; Pág. 2, [Párr. 0019]; Pág.23, [Párr. 0254] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268]).

¹. www.google.com/patents/US20060024300

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

El documento D2⁽²⁾ enseña que la matriz extracelular es una barrera para las formas de entrega farmacéuticas por vía subcutánea, limitando los parámetros farmacocinéticos y los volúmenes de administración. Agrega que la inclusión de la enzima hialuronidasa humana aumenta los volúmenes de inyección y la biodisponibilidad de formas inyectables subcutáneas que comprenden anticuerpos entre 50mg/ml-150mg/ml, permitiendo volúmenes de inyección entre 2,5ml a 7,5ml cuando el volumen habitual máximo de inyección por esta vía es de 2ml. Además, revela, que una dosis de anticuerpos por vial comprendida entre 500mg a 600mg equivale entre 500mg/ml a 600mg/ml para viales de 1ml o de 250mg/ml a 300mg/ml para viales de 2ml. Finalmente, señala que por vía subdérmica se pueden administrar hasta 45.000 unidades de la enzima hialuronidasa (Resumen y Secciones 1.2, 2.3, 4 y 5.1)

7.4 Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Una formulación farmacéutica, para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, (...)”* (Radicado N° 14000419 del 06 de octubre de 2016).

En el presente caso, la formulación reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 15 se refiere a: *“Una formulación farmacéutica, para la administración subcutánea de un anticuerpo anti-CD20 farmacéuticamente, seleccionado del grupo consistente en Rituximab, (...)”* (Radicado N° 14000419 del 06 de octubre de 2016).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 1 y 15, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

². <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683255>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

Tabla 1.

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica para administración subcutánea que comprende:	Formulación que comprende para administración subcutánea que comprende: (Pág. 2, [Párr. 0019]; Pág. 23, Párr. [0254] y Pág. 24, Parr. [0266-0268])	Revela que la matriz extracelular es una barra para formas de entrega farmacéuticas por vía subcutánea, limitando los parámetros farmacocinéticos y los volúmenes de administración. Agrega que la enzima hialuronidasa humana aumenta los volúmenes de inyección y la biodisponibilidad de formas inyectables subcutáneas que comprenden anticuerpos entre 50mg/ml-150mg/ml, permitiendo volúmenes de inyección entre 2,5ml a 7,5ml cuando el volumen habitual máximo de inyección por esta vía es de 2ml. Además, revela, que una dosis de anticuerpos por vial comprendida entre 500mg a 600mg equivale entre 500mg/ml a 600mg/ml para viales de es 1ml o de 250mg/ml a 300mg/ml para viales de 2ml. Enseña, que por vía subdérmica se pueden administrar hasta 45.000 unidades de la enzima hialuronidasa (Resumen y Secciones 1.2, 2.3, 4 y 5.1)
Un anticuerpo anti-CD20 seleccionado de Rituximab, Ocrelizumab o Obinutuzumab (25mg/mL-120mg/mL) o Una dosis fija de 1200mg a 2200mg De acuerdo al Ej. 2, la formulaciones se presentan en un volumen de envasado de 1,2ml, es decir (1000mg/mL-1666mg/mL)	Anticuerpo anti-CD20 (40mg/mL) o un anticuerpo 2H7 (20mg/mL) Dosis única de 250mg/m ² (400mg) hasta 500mg/m ² (800mg) Equivalencia (125 mg/m ² = 200mg/dosis) (Pág. 2, [Párr. 0019]; Págs. 22-23, [Párr. 0249] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268])	
Un agente tampón (10mM-50mM o 20mM a 30mM) seleccionado del grupo de ácido acético, ácido cítrico, buffer histidina y L-histidina/HCl en la el agente tampón proporciona un pH de 5,5 ±2,0	Acetato 25mM a pH 5,0 o Histidina sulfato (10mM) a pH de 5,8 o Histidina (10mM) (Pág. 2, [Párr. 0019] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268])	
Estabilizador o mezcla de estabilizadores (1mM-250mM) o Estabilizador o mezcla de estabilizadores de 1mM a 500mM en la que el estabilizadores un azúcar (210mM-240mM) u 8%, o cloruro de sodio a 120 mM	Trehalosa 150mM o Sacarosa 250mM (Pág. 2, [Párr. 0019] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268])	
Surfactante no iónico (0,01%-0,1% o 0,02%-0,06%) seleccionado del grupo de polisorbato 20, polisorbato 80 y copolímero polietileno/propileno	Polisorbato 20 (0,02%) (Pág. 2, [Párr. 0019] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268])	
Enzima hialuronidasa rHuPH20 2000-12000U/ml o -1000-16000U/m o -1500-12000U/m o -2000-12000U/m o	No menciona	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones independientes 1 y 15 porque divulga composiciones que comprenden anticuerpos anti-CD20 como el 2H7 incorporados en una matriz de excipientes conformada por polisorbato, histidina y sacarosa, en donde dichas composiciones se administran subcutáneamente (Resumen; Pág. 2, [Párr. 0019]; Pág.23, [Párr. 0254] y Pág. 24, [Párr. 0266-0268]).

La diferencia entre la formulación, definida en las reivindicaciones 1 y 15 y la formulación revelada en el documento D1 consiste en que la formulación reclamada incluye hialuronidasa rHuPH20 (2000-12000U/ml) y una dosis de anticuerpo de 1200mg (1000mg/ml) a 2000mg(1666mg/ml), mientras que la formulación revelada en el documento D1 no incluye hialuronidasa y el anticuerpo tiene una dosis máxima de 800mg.

El efecto asociado a la inclusión de la enzima hialuronidasa rHuPH20 consiste en que se aumenta el volumen de inyección por vía subcutánea de anticuerpo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo proporcionar formulaciones que se administren por vía subcutánea que comprendan altas concentraciones anticuerpos anti-CD20.

Sin embargo, el documento D2 divulga que la matriz extracelular es una barra para formas de entrega farmacéuticas por vía subcutánea, limitando los parámetros farmacocinéticos y los volúmenes de administración. Agrega que la enzima hialuronidasa humana aumenta los volúmenes de inyección y la biodisponibilidad de formas inyectables subcutáneas que comprenden anticuerpos entre 50mg/ml-150mg/ml, permitiendo volúmenes de inyección entre 2,5ml a 7,5ml cuando el volumen habitual máximo de inyección por esta vía es de 2ml. Además, revela, que una dosis de anticuerpos por vial comprendida entre 500mg a 600mg equivale entre 500mg/ml a 600mg/ml para viales de es 1ml o de 250mg/ml a 300mg/ml para viales de 2ml. Enseña, que por vía subdérmica se pueden administrar hasta 45.000 unidades de la enzima hialuronidasa (Resumen y Secciones 1.2, 2.3, 4 y 5.1)

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tendría la motivación específica de incluir a la enzima rHuPH20 en la composición revelada en el documento D1 ya que esta enzima permite que la administración de composiciones con altas concentraciones de anticuerpos por vía subcutánea (50mg/ml-150mg/ml), de acuerdo con lo divulgado en el documento D2, para llegar así al objeto de las reivindicaciones 1 y 15 de la solicitud. Por lo cual se consideran obvias.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2-14 y 16-18 no mencionan características esenciales adicionales de la composición de las reivindicaciones 1 y 15, que las hagan inventivas se considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

La solicitante argumenta que los documentos trasladados para afectar el nivel inventivo de la solicitud no permiten que una persona normalmente versada en la materia resuelva el problema técnico consistente en la administración de altas concentraciones de anticuerpo anti-Cd20 (25mg/ml-120mg/ml) por vía subcutánea, toda vez que, la presente invención reclama una formulación que comprende un anticuerpo anti-CD20 (25-120mg/ml), agente tampón (20-30mM) y la enzima hialuronidasa rHuPH20 (1000-16000U/ml), mientras que el documento D1 se centra en anticuerpos anti-CD20 monoclonal humano 2H7.v16 a bajas concentraciones (máximo 40mg/ml) y que además, es silencioso frente a la enzima hialuronidasa rHuPH20. En cuanto, al documento D2 la solicitante señala que dicho documento se enfoca a la actividad relativa de la proteína rHuPH20 en sí misma, la cual se ensayó para determinar su actividad de difusión comparada con la enzima de origen bovino y no a la actividad de la enzima con una segunda proteína. Agrega, que los resultados de estabilidad hasta por 96 semanas en refrigeración son considerados sorprendentes.

Sobre el particular, este Despacho manifiesta que el problema técnico de la invención no consiste en el anticuerpo anti-CD20 en particular sino sobre cómo administrarlo en altas concentraciones por vía subcutánea. Es así que, el aporte técnico del documento D2 consiste en proporcionar sugerencia a la persona normalmente versada en la materia para solucionar el problema técnico de la misma manera que lo hizo la solicitud, es decir, incluir la hialuronidasa rHuPH20 puesto que esta enzima permite aumentar el espacio de la matriz extracelular de la dermis lo que deriva en que por la vía subcutánea se puedan administrar volúmenes mayores de 2ml, llegando incluso a los 7ml. Ahora bien, en lo referente a las concentraciones de los anticuerpos anti-CD20 (máximo 40mg/ml) revelados en el documento D1, este Despacho hace ver que estas concentraciones están comprendidas dentro del rango de concentración reclamado por la solicitud (25mg/ml-120mg/ml), por lo anterior, el argumento de la solicitante carece de fundamento técnico.

Es importante mencionar que sí bien es cierto, la solicitud define pruebas de estabilidad para las formulaciones reclamadas, no es menos cierto que no es posible evidenciar la relación entre la presencia de la enzima rHuPH20 y la estabilidad hasta por 96 semanas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 11845

Ref. Expediente N° 14000419

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

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada las oposiciones presentadas por la(s) sociedad(es) LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., y TECNOQUIMICAS S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

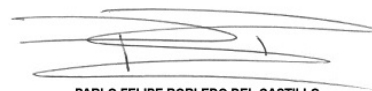
ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada “COMPOSICIONES LIOFILIZADAS QUE COMPREDEN ALTAS CONCENTRACIONES DE RITUXIMAB O OCRELIZUMAB (2H7) O OBINUTUZUMAB (GA101)”.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) F. HOFFMANN - LA ROCHE AG., y a la(s) sociedad(es) opositora(s) LABORATORIOS SYNTHESIS S.A.S., y TECNOQUIMICAS S.A., advirtiéndoles que contra ellas procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 15 de marzo de 2017

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO
Superintendente de Industria y Comercio

ALICIA LLOREDA RICAURTE
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Elaboró: GERMAN ANTONIO CLAVIJO COHEN.
Revisó: LENIN ROBERTO GUERRERO SUÁREZ.
Revisó: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.
Aprobó: JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNÁNDEZ.