



No. 05-099863- -00012-0000

Fecha: 2012-04-02 15:47:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 10

As. 98868

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **05.099.863-** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH INC y NOVARTIS AG. Título FORMULACIONES DE PROTEINA Y ANTICUERPOS DE ALTA CONCENTRACION.**

RECURSO DE REPOSICION

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 9826 del 28 de febrero de 2012, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia

Respaldo el **RECURSO** en los siguientes

HECHOS:

1. La resolución arriba citada No. 9826 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

- i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio.



Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO/02/30463	Reduced viscosity concentrated protein formulations	18/04/2002
D2	Remington Farmacia	Tonicidad, osmoticidad	1995

Nivel Inventivo

Considera el señor Examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que las características técnicas esenciales de la formulación reivindicada podían derivarse de manera obvia a partir de las enseñanzas combinadas de las anterioridades D1 y D2 y por tanto se

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada **FORMULACIONES DE PROTEINA Y ANTICUERPOS DE ALTA CONCENTRACION.**

FUNDAMENTOS:

El problema que resuelve la presente invención es la proporción de un formulación farmacéutica de un anticuerpo anti IgE de alta concentración con baja turbidez, baja viscosidad y osmolalidad isotónica, vemos que ninguno de los documentos D1 o D2 proponen solución alguna a este problema técnico, específicamente con relación a la turbidez.

Específicamente, observamos que D1 proporciona una formulación farmacéutica líquida de anticuerpo anti IgE altamente concentrado con baja viscosidad, sin embargo, este documento no señala que tipo de sal, aminoácido o sistema buffer resolvería el problema de turbidez que si soluciona la presente invención.

Hasta aquí entonces podemos resumir los problemas técnicos que afrontan tanto la presente invención como D1. La presente invención soluciona el problema de turbidez relacionado con las formulaciones de anticuerpo anti IgE altamente concentrados mientras que d1 proporciona una anticuerpo anti IgE de baja viscosidad, es decir D1 soluciona un problema técnico diferente al de la presente invención.

Tenemos por un lado una formulación con baja turbidez mientras que en D1 una solución con baja viscosidad. Simplemente, observamos que D1 es silencioso con respecto a solucionar el problema de formulaciones turbias de anticuerpos altamente concentrados que soluciona la presente invención.

Con el fin de dar una idea más clara al señor examinador de la diferencia entre la invención y D1, argumentamos lo siguiente.

Como quedo claro arriba, tanto D1 como la presente invención solucionan problemas técnicos completamente diferentes:

- ✓ Turbidez en la presente invención y
- ✓ Viscosidad en D1

Así, si los problemas técnicos son diferentes, la solución a dichos problemas técnicos también es diferente.

Es así como en D1 una formulación que comprende 100mM de succinato y 150 mM de clorhidrato de arginina redujeron la viscosidad de soluciones de anticuerpo anti IgE tal como puede observar el señor examinador en las figuras 3 y 4 de dicho documento. De esta figura 3, podemos concluir otro aspecto muy importante y que sustenta el nivel inventivo de la invención.

En dicha figura, el clorhidrato de arginina fue el compuesto menos eficiente para reducir la viscosidad, sin embargo, en la presente invención, el clorhidrato de arginina resulto ser el compuesto con mayor eficiencia para reducir la turbidez tal como puede observar la señora examinadora en la tabla 1 de la presente solicitud. Adicionalmente, aunque el succinato (Fig. 4) en D1 efectivamente redujo la viscosidad, este mismo compuesto no fue efectivo en reducir la turbidez de la formulación de la presente invención tal como puede notar la señora examinadora en la tabla 1 de la presente invención. En efecto, la apariencia visual de la formulación al utilizar succinato es de tipo gel mientras que al utilizar arginina la apariencia de la formulación fue clara.

De esto concluimos entonces que no todos los compuestos que reducen la viscosidad reducen de igual manera la turbidez de formulaciones altamente concentradas de anticuerpo anti IgE por lo cual las formulaciones de D1 no son igualmente efectivas en solucionar el problema técnico de turbidez. Entonces la afirmación de la señora examinadora según la cual:

"Los estudios obtenidos en D1 y las formulaciones allí divulgadas también lograban obtener formulaciones estables de anticuerpos de alta concentración, inclusive del mismo anticuerpo y en el mismo rango de concentración(...)., Por lo tanto, con esta misma formulación también se lograba superar el problema de turbidez en formulaciones con alta concentración de anticuerpos" (subrayado fuera de texto)

queda sin sustento ya que las formulaciones de D1 no solucionan de igual manera el problema de turbidez como quedó ya demostrado.

Insistimos entonces en que D1 únicamente soluciona un problema de viscosidad y no de turbidez como en la presente invención, específicamente, el señor examinador puede notar en la página 5, líneas 6-19 de D1 que se proporcionan métodos para reducir la viscosidad de anticuerpos altamente concentrados de tal manera que la solución que propone D1 es el uso de sales y/o buffers para reducir la viscosidad de este tipo de soluciones.

Una de estas sales como se mencionó previamente es el clorhidrato de arginina, sin embargo, notamos que no existe ninguna sugerencia en D1 que llevara a pensar que esta sal solucionaría el problema de turbidez de la presente invención. De hecho, este compuesto fue el menos eficiente a la hora de reducir la viscosidad de formulaciones concentradas de anticuerpos, esto es claro, al observar la figura 3 de D1. A partir de esta observación, una persona versada en la materia no se vería motivada a utilizar clorhidrato de arginina para solucionar un problema de viscosidad y mucho menos el de turbidez, de hecho, creemos que las enseñanzas de D1 alejan a una persona versada en la materia más aun teniendo en cuenta que el clorhidrato de arginina en D1 no fue efectivo en reducir la viscosidad de las formulaciones allí presentes. Cabe resaltar que la formulación de la presente invención soluciona el problema técnico de turbidez, viscosidad y osmolalidad y lo soluciona mediante la formulación acá reivindicada.

Por otra parte, vemos que la señora examinadora en la resolución 9826, establece lo siguiente:

"Para la persona versada en la materia es conocido el hecho que hay una relación entre la viscosidad y la turbidez para obtener estabilidad de la formulación"

"D1 también afrontaba el problema de formación de particulados durante el procesamiento y/o almacenamiento (...) y que este problema se soluciona con la adición de surfactantes en la formulación líquida"

“(…) Aun cuando D1 no mencione de manera explícita la turbidez, la forma como resuelve el problema de generación de particulados en la formulación de anticuerpos anti IgE con los excipientes particulares empleados y a partir de ensayos sobre viscosidad de la formulación, hace que dicha turbidez también sea superada”.

Sobre las anteriores afirmaciones, deseamos resaltar una vez más que la viscosidad y la turbidez son dos problemas técnicos muy diferentes y los cuales no son resueltos de la misma forma, simplemente no existe una misma solución que supere el mismo tiempo estos dos problemas técnicos. Es más, no vemos ningún ejemplo en D1 que resuelva el problema técnico de turbidez en formulaciones de anticuerpos altamente concentradas.

Insistimos, mientras que el clorhidrato de arginina fue menos eficiente en D1 para reducir la viscosidad tal como se observa en la figura 3 de D1, sorprendentemente dicho compuesto fue el más efectivo en la presente invención para reducir la turbidez al observar la tabla 1 de la presente invención.

De lo anterior, simplemente concluimos que no todas las formulaciones que reducen la viscosidad son igualmente efectivas para reducir la turbidez, y por lo tanto, la solución que proporciona D1 para la reducción de viscosidad simplemente no puede extrapolarse para solucionar el problema de turbidez.

La señora además examinadora establece lo siguiente:

“D1 también afrontaba el problema de formación de particulados durante el procesamiento y/o almacenamiento (...) y que este problema se soluciona con la adición de surfactantes en la formulación líquida”

Con respecto a la anterior observación queremos poner de presente que aunque el problema de formación de particulados, se resuelve mediante la adición de surfactantes observamos que aunque D1 menciona una larga lista de surfactantes para incluirlos en una formulación, no vemos ninguna enseñanza o sugerencia en D1 para combinar en una sola formulación clorhidrato de arginina, histidina y polisorbato para reducir el problema de turbidez, mas aun, no encontramos en ninguna parte de D1, incluidos los ejemplos, alguna referencia al problema de turbidez de formulaciones concentradas de anticuerpos.

Consideramos que la simple mención de adición de surfactantes para evitar la formación de particulados durante el procesamiento sin ejemplos que sustenten tal afirmación no es suficientemente válido para inferir que D1 afrontaba también este problema técnico y más aún cuando no existe sugerencia alguna en este documento de una formulación como la acá reivindicada para solucionar el problema de turbidez. Adicionalmente como quedó demostrado, las formulaciones de D1 aunque efectivas para reducir la viscosidad no son igualmente efectivas para reducir la turbidez.

Ahora bien, si vamos al objeto de la invención en D1, es decir, la sección donde se establece el problema técnico que soluciona la invención observamos lo siguiente:

“La presente invención se relaciona con un método para disminuir la viscosidad de composiciones de proteína concentrada mediante el incremento de la fuerza iónica total de la formulación tras la adición de sales o sistemas buffer o alternado el pH de la formulación”.

Claramente, el objeto de D1 es el de obtener formulaciones concentradas de anticuerpo donde la viscosidad sea mínima.

En cuanto a la tabla comparativa que presenta la señora examinadora en la Resolución objeto de este recurso, deseamos resaltar que ha utilizado las enseñanzas de 6 reivindicaciones diferentes de D1 para realizar la comparación con la formulación reivindicada. Observamos entonces que la señora examinador ha fallado en revelar una formulación específica de un anticuerpo monoclonal con las características de la reivindicación 1. Así las cosas, nos cuesta entender que D1 sea el estado de la técnica más cercano toda vez que la señora examinadora no ha revelado una sola formulación con similares características a la acá reivindicada sino que por el contrario ha tenido que recurrir a las enseñanzas de varias reivindicaciones de D1 para llegar a la formulación objeto de la invención. Adicionalmente, el valor de viscosidad es tomado de la página 5 de D1. Vale la pena resaltar también que D1 contiene 85 reivindicaciones, entre las cuales la señor examinadora ha tenido que escoger reivindicaciones específicas para poder comparar la formulación objeto de la presente invención. Consideramos que si una persona versada en la materia tuvo que hacer esta selección específica de elementos a partir de las 85 reivindicaciones de D1 y además tomando elementos de la descripción, para llegar a la formulación de la presente invención, el nivel inventivo sería más que evidente.

En cuanto a la afirmación de la señora examinadora según la cual una formulación de baja viscosidad es comparable a una formulación de baja turbidez, consideramos que tal afirmación es errada según lo anteriormente expuesto. El problema de turbidez y el de viscosidad son problemas técnicos distintos con soluciones técnicas distintas también, específicamente, como argumentamos previamente, D1 es absolutamente silencioso con relación al problema de turbidez de este tipo de soluciones. Es más, como se argumentó anteriormente, no todos los compuestos efectivos para reducir la viscosidad son igualmente efectivos para reducir la turbidez.

Por otra parte, vemos que la señora examinadora ha redefinido el problema técnico de la presente invención al afirmar que lo que se quiere es proporcionar una formulación con una osmolalidad entre 200 y 450 mOsm/Kg lo cual le confiere una menor turbidez a la formulación y que la solución propuesta es obvia ya que un experto versado en la materia sabe que la osmolalidad requerida para soluciones inyectables debe ser cercana a la osmolalidad en el suero normal.

Frente a la anterior afirmación, deseamos resaltar que el problema técnico que resuelve la presente invención es el de proporcionar una formulación con baja turbidez, viscosidad y osmolalidad.

Ahora bien, en cuanto a la osmolalidad de la formulación queremos llamar la atención de la señora examinadora al ejemplo 2 de D1. En este ejemplo, se utilizó cloruro de sodio para reducir la viscosidad de una formulación concentrada de anticuerpo; sin embargo, en este caso, la osmolalidad de la solución se incrementó a 600-700 mOsmol/Kg lo cual se encuentra muy por encima del rango isotónico para una solución fisiológica, provocando así una hipertonicidad causante de dolor en inyecciones subcutáneas. De igual manera en el ejemplo y figura 5 de la presente solicitud observamos que las concentraciones de cloruro de magnesio y cloruro de calcio requeridos para reducir la turbidez a niveles aceptables resultó en niveles inaceptables de osmolalidad. Cabe anotar entonces que si bien el contenido de sales era suficiente para disminuir la turbidez de las soluciones, dicha concentración de sales iba en detrimento de los niveles de osmolalidad. Entonces, para solucionar este problema técnico y proporcionar una formulación con turbidez baja así como niveles de osmolalidad aceptables la invención proporciona una formulación de clorhidrato de arginina en combinación con histidina y polisorbato para reducir la turbidez y al mismo tiempo mantener niveles adecuados de osmolalidad. Consideramos entonces que la invención proporciona una formulación específica de compuestos en proporciones específicas la cual soluciona de manera sorprendente los problemas de turbidez, viscosidad así como mantener en niveles aceptables la osmolalidad de la formulación.

Consideramos que la afirmación de la señora examinadora según la cual un experto versado en la materia sabe que la osmolalidad requerida para soluciones inyectables debe ser cercana a la osmolalidad en el suero normal se aleja de la concepción de la presente invención. Simplemente, el hecho de saber que la osmolalidad de una solución inyectable debe ser cercana a la osmolalidad en el suero normal no hace que la solución al problema técnico sea obvia.

Para sustentar lo anterior, deseamos proporcionar el siguiente ejemplo. En el campo de los compuestos herbicidas, lo que se quiere es que estos sean selectivos y no afecten las plantaciones útiles de un cultivo, maíz, algodón, etc. Entonces, el hecho de querer que un compuesto tenga este efecto selectivo no hace que las soluciones propuestas para superar este problema técnico sean obvias. Lo mismo sucede en este caso, no desconocemos que una formulación inyectable deba tener una osmolalidad cercana a la osmolalidad del suero normal, sin embargo, lo que la señora examinadora debe demostrar es que la solución propuesta por la invención es obvia en vista de las enseñanzas del estado de la técnica. Es más, en el estado de la técnica existe un sinnúmero de formulaciones farmacéuticas las cuales solucionan el problema técnico de osmolalidad de diferentes formas, entonces insistimos una vez más que el hecho de querer que este tipo de formulaciones deban tener una osmolalidad aceptables no es suficiente para concluir que la solución al problema técnico es obvia. Como indicamos anteriormente, la selección específica de elementos y proporciones de la formulación soluciona el problema técnico de formulaciones concentradas de anticuerpos con problemas de turbidez, viscosidad y osmolalidad. Además, en cuanto a D2 deseamos resaltar que no hay ninguna referencia o sugerencia en este documento que permita resolver el problema de la presente invención, específicamente, observamos que no hay información alguna en este documento que lleve a una persona versada en la materia a desarrollar formulaciones concentradas de anticuerpos con baja turbidez, viscosidad y osmolalidad isotónica.

En respuesta a nuestros argumentos la señora examinadora establece adicionalmente que D1 hace pruebas con diferentes concentraciones de anticuerpo particularmente con concentraciones de 125 mg/ml. De esta manera se hace evidente que D1 había ensayado formulaciones con alta concentración de anticuerpo incluyendo el rango reclamado en la solicitud.

Frente a la anterior afirmación, deseamos resaltar que en la formulación de anticuerpo de D1, éste se diluyó con otros excipientes a una concentración final de 40 mg/ml antes de llevar a cabo el test de viscosidad.

8
BOGOTÁ
COLOMBIA
TEL: (571) 744 22 00
FAX: (571) 742 22 00
www.bc.com.co

Es más, en D1 no vemos que se haya llevado a cabo algún test de turbidez a la solución de anticuerpo antes o después de la dilución por lo que el ejemplo 3 no afecta en medida alguna la solución de la presente invención donde el anticuerpo se encuentra en una concentración de 100-260 mg/ml con baja turbidez, viscosidad y osmolalidad isotónica. Frente al ejemplo 4, resaltamos que este documento revela una concentración de anticuerpo de 80 mg/ml el cual se encuentra muy por debajo del rango reivindicado de anticuerpo en la presente invención, más importante aún es el hecho que el ejemplo 4 es absolutamente silencioso en cuanto al problema de turbidez de la formación allí revelada, de hecho, no vemos ningún ejemplo, donde se haya medido la turbidez de la solución. De igual manera, consideramos que el ejemplo 6 también es silencioso en cuanto a la mención de problema de turbidez que soluciona la presente invención.

Por otra parte, para sustentar aún más el nivel inventivo de la invención, deseamos resaltar el aporte de la misma al estado de la técnica. Antes de la fecha de presentación de la presente invención, los anticuerpos anti IgE disponibles en el comercio, se encontraban en una presentación de 150 mg de vial liofilizado en donde los anticuerpos debían reconstituirse con agua antes de su uso hasta una concentración final de 125 mg/ml. Sin embargo, esta reconstitución presentaba un problema técnico muy importante y era que debido a la naturaleza viscosa del anticuerpo, el proceso de reconstitución era largo y complejo. Adicionalmente, a medida que se incrementaba la concentración de anticuerpo (proteína) se tendía a formar una solución turbia como resultado de la formación de agregados donde dichos agregados afectaban la apariencia visual así como el proceso de manufactura de este tipo de formulaciones, así, la presente invención soluciona estos problemas técnico al proporcionar una formulación de anticuerpo como la acá reivindicada con baja viscosidad, baja turbidez y osmolalidad isotónica tal como se observa en el ejemplo 5 y la tabla 1 de la presente invención donde es claro que los inventores desarrollaron formulaciones de anticuerpo anti IgE con clorhidrato de arginina con muy baja turbidez.

Otro de los problemas al que se enfrentaron los inventores de la invención era el del control de la gelación en este tipo de formulaciones. Llamamos la atención de la señora examinadora a la página 70, líneas 1-4 y tabla 1 de la presente solicitud (solicitud PCT) en donde un anticuerpo anti IgE puede llegar a formar un gel sólido en presencia de ciertos iones como citrato y succinato. Para solucionar este problema, los inventores de la solicitud encontraron que al utilizar clorhidrato de arginina como excipiente se podía formular el anticuerpo anti IgE a una concentración de 200mg/ml sin la formación de geles o precipitados. Una vez más, solicitamos a la señora examinadora tener esto como evidencia del nivel inventivo de la solicitud.

En conclusión, solicitamos a la señora examinadora reconsiderar su decisión de negar la solicitud y tener en cuenta los anteriores argumentos con el fin de revocar la solicitud y proceder con la concesión de la misma ya que consideramos que la invención reivindicada cuenta con el nivel inventivo necesario de acuerdo a la Decisión 486.

Lo anterior tiene fundamento en las siguientes normas,

DERECHO

“Artículo 14: 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”.

“Artículo 48.- Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará”.

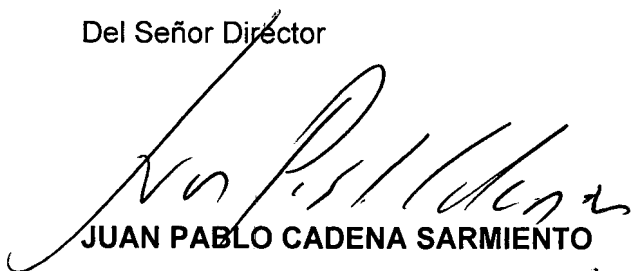
PETICION

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 9826 del 28 de febrero de 2012 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina, arriba citados.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaria General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi Oficina de Abogado, situada en la Calle 70A No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director

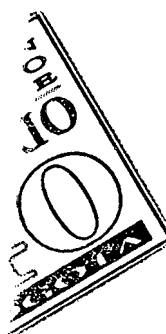


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41



San Pedro de

DECLARACIÓN DE PRESENTACIÓN
PERSONAL

El anterior escrito dirigido a: Superintendente
Industria
Comercio

fue presentado personalmente por su signatario
Agustín Castillo Zarate
quien se identificó con C.C. No: 80410374
de Cartagena - 57197 E.S.J.
en la Notaría Cuarenta del Circuito de Bogotá D.C.,
hoy 02 ABR. 2012

EL NOTARIO CUARENTA DE BOGOTÁ D.C.

AGUSTÍN
CASTILLO
ZARATE
NOTARIO
40
BOGOTÁ