

Señor Superintendente
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-025476-00010-0000
Fecha: 2015-10-07 16:38:05 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 14

SV

Referencia : Expediente No. 13025476
Asunto : Solicitud de patente para: "Método para producir
ADAMTS13 recombinante en cultivo celular".
Solicitante : BAXTER HEALTHCARE S.A. y BAXTER
INTERNATIONAL INC.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la (s) sociedad (es) BAXTER INTERNATIONAL INC y BAXTER HEALTHCARE S.A. solicitante (s) de la patente de la referencia, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 50155 del 18 de agosto de 2015, interpongo en su contra el recurso de **REPOSICIÓN**, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para "**MÉTODO PARA PRODUCIR ADAMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR**" a favor de la (s) sociedad (es) BAXTER INTERNATIONAL INC y BAXTER HEALTHCARE S.A.

II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. **50155** del 18 de agosto de 2015, con fecha de publicación listado del veinticinco (25) de Agosto de dos mil quince (2015), fecha de vencimiento 25 de septiembre de 2015, y fecha del término legal 09 de octubre de 2015.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Denegar la patente de invención a la creación titulada “MÉTODO PARA PRODUCIR ADAMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR”.

3.1.2 Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Baxter International INC. y Baxter Healthcare S.A, advirtiéndole(s) que contra ella 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.

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

1. Revocar la Resolución No. **50155** del 18 de agosto de 2015.
2. Conceder el privilegio de patente de invención para “**MÉTODO PARA PRODUCIR ADAMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR**” a favor de la (s) sociedad (es) BAXTER INTERNATIONAL INC y BAXTER HEALTHCARE S.A.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que se ha proferido una decisión que carece de sustento jurídico válido, y vulnera el Derecho al debido Proceso de mi representada.

La anterior afirmación tiene plena justificación jurídica, por cuanto se ha desconocido lo dispuesto por el artículo 34 de la decisión 486 de la Comunidad Andina, tal y como se expone a continuación:

5.1 La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Con el fin de demostrar que la presente solicitud cumple no sólo con el requerimiento de novedad sino también con el requerimiento de nivel inventivo, se pone de presente lo siguiente:

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- 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”.

Consecuentemente, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un

efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“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 es consecuencia clara y directa de dicho estado”.

[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

El Examinador insiste que la presente solicitud carece de nivel inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos WO2009/086309A2 (D1) y US4767704A (D2) por las siguientes razones:

5.1.1 La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método para producir una composición ADAMTS13 (rA13) recombinante, consiste en que el contenido de amonio del sobrenadante del cultivo celular se mantiene a una concentración debajo de 10mM.

5.1.2 En respuesta al argumento de la solicitante según el cual el documento D1 no enseña ni divulga el control del contenido de amonio durante el cultivo de las

células por debajo de 10 mM, el Examinador señala que aunque el documento D1 no especifica una concentración de amonio, si divulga diferentes estrategias que pueden ser empleadas para controlar el crecimiento en un medio de cultivo durante un proceso de producción a gran escala (Fed – Batch), dentro de las cuales se indica que la concentración de amonio puede ser utilizada como un mecanismo para el monitoreo y control del crecimiento del cultivo celular (Pág. 12 párr. [0004]), adicionalmente el documento D2 ya sugería que la adición de amonio (NH_4^+) como un elemento traza, podía contribuir positivamente con las condiciones de crecimiento del cultivo (Col. 5, párr. [0004]), por lo cual para una persona normalmente versada en la materia sería evidente que las variaciones en la concentración de este parámetro regularía la producción de ADAMTS¹³ en un cultivo celular, y por lo tanto la totalidad de las características técnicas esenciales del método reclamado por la solicitante serían obvias a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

5.1.3 En cuanto al argumento de la solicitante según el cual la presente invención proporciona el sorprendente descubrimiento de suplementar el medio de cultivo con cobre y mantener la concentración de amonio por debajo de 10 mM, el Examinador manifiesta que el documento D1 ya sugería la etapa de suplementar un medio de cultivo con cobre en una concentración equivalente a 3.2 - 50 µg/L (Pág. 10, párr. [0001]), el cual comprende el intervalo de concentración final de cobre del medio de cultivo de células basales de 4 µg/L y 20 µg/L reclamado por la solicitante. Cabe resaltar que la variación de este tipo de parámetros, corresponde al que hacer de la persona normalmente versada en la materia, y no representa altura inventiva, a la luz de las enseñanzas del documento D1.

5.1.4 En referencia al argumento de la solicitante según el cual el documento D2 enseña adicionar sales de amonio para aumentar la producción de polipéptidos recombinantes, como una enseñanza contraria a la presente solicitud, el Examinador afirma que el documento D2 sugiere la adición a un medio de cultivo

de una mezcla de elementos traza (concentraciones muy bajas) dentro de los cuales se sugiere la adición de iones amonio NH_4^+ (Col. 5, párr. [0005]), como una alternativa que contribuye positivamente a mejorar las condiciones de crecimiento del cultivo (Col. 5, párr. [0004]), por lo cual teniendo en cuenta que la solicitante no especifica claramente la concentración de amonio presente en el sobrenadante de cultivo celular, ya que afirma que dicha concentración se encuentra por debajo de 5 o 10 mM, para una persona versada en la materia sería evidente que el mantener concentraciones de amonio muy bajas en el medio de cultivo permitiría mejorar la productividad de la expresión de ADAMTS13, y por lo tanto el objeto reclamado en la presente solicitud no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de los documentos D1 y D2.

Con base en lo anteriormente expuesto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se decidió negar la patente, con base en la siguiente información:

En primer lugar, las reivindicaciones 1 a 22 fueron objetadas nuevamente por su Despacho argumentando que las mismas carecían de nivel inventivo a la luz de la combinación de las enseñanzas divulgadas en los documentos D1 y D2. Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo ya que ninguna de las dos referencias, por separado o en combinación, enseña o sugiere mantener la concentración de sales de amonio en el sobrenadante de cualquier cultivo celular por debajo de 10 mM, como sí se especifica en la reivindicación 1 de la presente solicitud. Además, ninguna de las dos referencias, por separado o en combinación, enseña o sugiere adicionar iones de cobre en conjunto con el mantenimiento de la concentración de sales de amonio en el sobrenadante de cualquier cultivo celular por debajo de 10 mM.

A pesar de lo expresado por el Examinador en la Resolución N°50155, el documento D2 no sugiere que la adición de trazas de sales de amonio pueda mejorar las condiciones de crecimiento celular. Más bien, las sales de amonio solo son discutidas como un contra ion de los metales en trazas, que son el verdadero foco de D2. Además, D2 no demuestra que la adición de trazas de estos metales (en donde no está incluido el cobre ni el amonio) incrementa la producción de ninguna proteína específica, mucho menos ADAMTS13. Por ejemplo, el documento D2 no usa iones de cobre en la mezcla de trazas de elementos en sus datos experimentales toda vez que el TEI mostrado en la tabla 1 de D2 no incluye cobre. Asimismo, TEII mostrado en la tabla 2 de D2 de manera similar no incluye iones de cobre.

Por otra parte, independientemente de si D2 enseña a complementar sobrenadantes de cultivos de amonio adicional, esto no es la materia que se reclama en la reivindicación 1 de la presente solicitud. La invención que se reclama en la presente solicitud de patente se refiere a los resultados observados a partir de experimentación realizada en el laboratorio de aumentos en las productividades volumétricas y específicas de un cultivo de células de ADAMTS13 (por ejemplo, nivel de la expresión de ADAMTS13 por volumen de cultivo o por celular) que se consiguen mediante el suplemento en el medio de cultivo con niveles moderados de cobre y manteniendo la concentración de amonio por debajo de 10mM. Este efecto está demostrado por medio de los experimentos reportados en el ejemplo 4, el cual fue llevado a cabo bajo condiciones de mantenimiento de la concentración de amonio en el cultivo celular por debajo de 10 mM. Por ejemplo, en las figuras de 5H y 5I muestran que el suplemento con cobre, bajo condiciones restringidas de amonio, se incrementa la productividad volumétrica de la actividad de ADAMTS13 y el antígeno de dos a tres veces, respectivamente. Similarmente, las figuras 5J y 5K muestran que el suplemento con cobre, bajo condiciones restringidas de amonio, incrementa la productividad

específica de la actividad de ADAMTS13 y el antígeno en 25-75%, respectivamente.

Por lo tanto, la invención que se reclama en la presente solicitud de patente proporciona métodos para aumentar significativamente la productividad de un cultivo de células de ADAMTS13. Los documentos D1 y D2 no enseñan o sugieren mantener los niveles de amonio de un cultivo celular de ADAMTS13 por debajo de 10 mM.

Así como se afirma en la Tabla 1 de la Resolución N°50155, el documento D1 no enseña ni sugiere mantener la concentración de sales de amonio por debajo de 10 Mm en el cultivo celular de ADAMTS13. La Resolución reitera que el documento D1 discute “las estrategias que pueden ser implementadas para el control del crecimiento de cultivo celular” incluyendo que la “concentración de sales de amonio que se pueden utilizar para monitorear utilizar como un mecanismo de seguimiento y control del crecimiento”. El argumento real divulgado en D1 es el siguiente:

“Diferentes estrategias pueden ser utilizadas para el control del crecimiento en un proceso de alimentación por lotes. Por ejemplo, cualquiera entre tensión de oxígeno disuelto (DOT, pO_2), velocidad de absorción de oxígeno (OUR), concentración de glucosa, concentración de lactato, pH y concentración de amonio se puede utilizar para supervisar y controlar el crecimiento del cultivo, manteniendo ese parámetro constante. En un medio de cultivo en continuo, los nutrientes son adicionados y, típicamente, el medio es extraído con el fin de remover productos no deseados y mantener un estado estacionario. Métodos de cultivo en continuo son repetidos en cultivos por lotes, perfusión, turbidostáticos y quemistáticos” (D1 en la página 12).

Como materia preliminar, cabe señalar que tomada en su contexto, cualquiera o todos estos factores no se sugieren para monitorear y controlar el crecimiento del medio de cultivo, ya que no se menciona si el incremento o decrecimiento de estos factores o concentraciones conlleva al incremento o disminución del crecimiento. Adicionalmente, no hay sugerencia o correlación del incremento del crecimiento e incremento de la producción. Por tanto, la cita anteriormente mencionada no presenta soporte suficiente acerca de que el control de la concentración de amonio dará lugar a un mayor crecimiento, y ciertamente un incremento en el crecimiento no necesariamente resulta en un incremento en la producción.

Adicionalmente, el documento D1 no proporciona una guía que muestre que la concentración de amonio es adecuada para el control de dicho crecimiento celular. Por otra parte, ésta no es la invención reclamada en la presente solicitud. Más bien, la invención reclamada en la presente solicitud se relaciona con el incremento de la expresión de proteínas ADAMTS13 (por ejemplo, aumento de la productividad volumétrica y específica). Simplemente no hay sugerencia en D1 que el mantenimiento de una baja concentración de amonio afectaría expresión ADAMTS13 en absoluto.

D2 también falla en enseñar o sugerir que el control de la concentración de amonio de un cultivo celular podría mejorar la expresión ADAMTS13. De hecho, D2 no se refiere a ADAMTS13 en absoluto, la cual no fue caracterizada sino hasta ocho años después de haber sido publicado D2. En efecto, D2 está relacionado con la suplementación de medios de cultivo celular de hibridoma que carecen de proteínas séricas suplementando el medio con oligoelementos, la mayoría de los cuales son iones metálicos. De acuerdo con la cita "Este y otros objetos de la invención como en adelante se harán más evidentes, se han llevado a cabo mediante el suplemento de una mezcla de elementos traza adecuados para su uso en un medio de cultivo tisular libre de proteínas lo que evita la necesidad de proporcionar suero o proteínas. La mezcla de elementos en traza consiste

esencialmente en compuestos solubles en agua seleccionados a partir de ácidos, bases y sales que contienen cobre, hierro, zinc, manganeso, silicio, molibdeno, vanadio, níquel, estaño, aluminio, plata, bario, bromo, cadmio, cobalto, cloro, flúor, germanio, yodo, rubidio, zirconio o selenio" que se encuentra en el documento D2 en la columna 2, líneas 19-30 (bajo el título de "sumario del inventor"), y contrario a las afirmaciones del Examinador es claro que D2 no sugiere el uso de ninguna concentración en particular de amonio en ningún medio de cultivo celular. Por lo tanto, el documento D1 ni el documento D2 enseñan o sugieren mantener la concentración de amonio por debajo de 10 mM en un cultivo celular de ADAMTS13, tal como sí lo hace la presente solicitud de patente. De igual manera, el documento D1 ni el documento D2 no enseñan o sugieren que el nivel de amonio puede afectar la productividad de ADAMTS13 en el cultivo celular.

Independientemente de la mención genérica de amonio en D1 y D2, estas referencias no sugieren que las concentraciones de amonio afectan a la productividad de cualquier cultivo celular. Como se ha indicado anteriormente, D1 no se correlaciona con la concentración de amonio expresión de la proteína en absoluto. Como se discute más adelante, tampoco D2.

El Examinador en la resolución referenciada caracteriza erróneamente D2 cuando afirma que "la adición de amonio (NH_4^+) como [a] oligoelemento, que podría contribuir positivamente con las condiciones de crecimiento de cultivo de células". Más bien, D2 se limita a indicar que el amonio se puede utilizar como un contra-ión para entregar iones con carga negativa entre los oligoelementos que son el foco de divulgación de D2: "Generalmente, los metales están provistos de carga iónica positiva, los halógenos monovalentes carga iónica negativa, y los elementos no metálicos restantes tienen carga negativa por la presencia de iones oxigenados. Sin embargo, los metales podrían estar provistos de cargas negativas en forma de iones oxigenados, por ejemplo, MoO_4^{2-} y VO_3^- . Los contra-iones

positivos preferidos son el amonio, sodio y el potasio” (tomado de D2 columna 5, líneas 62-68). Teniendo en cuenta que D2 menciona el uso de amonio solo para facilitar la liberación de “oligoelementos”, que es el tema central de la divulgación, no existe un efecto atribuible a la adición de amonio en D2. Interesantemente, a pesar de que se citan estos tres contra-iones, fuera de los 18 oligoelementos usados (ver tablas I y II), el amoniaco sólo se utiliza una vez, el potasio solo dos veces y el sodio solo tres veces.

Independientemente, el documento D2 no reporta ninguna mejora en la productividad celular en cualquier caso. Por ejemplo, la tabla IV reporta la productividad volumétrica de la expresión de un anticuerpo monoclonal a partir de doce diferentes hibridomas de líneas celulares en crecimiento en cuatro medios de cultivo suplementados de manera diferente (ver columna 17 de D2). Como informa D2, la productividad volumétrica de los hibridomas fue sustancialmente idéntica a los medios de control (BM+FCS) y los medios suplementados (TEI+TEII). Por tanto, D2 simplemente no puede enseñar o sugerir que la adición de amonio puede mejorar la productividad celular del medio de ADAMTS13. Mientras que la reivindicación 1 no está relacionada con la suplementación del medio de cultivo para ADAMTS13 con amonio adicional.

Igualmente, independientemente de si D2 enseña o sugiere la adición de amonio a un cultivo celular en cualquier modo significativo - y se aclara que la solicitante reitera que no es así - esto no está reclamado en la invención de la presente solicitud. Adicionalmente, la reclamación 1 incluye menor que 10 mM como límite superior en la concentración de amonio presente en el sobrenadante del cultivo celular. El amonio es un subproducto del catabolismo de los aminoácidos en las células de mamíferos. Como tal, la concentración de amonio de un sobrenadante de cultivo celular es una combinación de amonio producido por el metabolismo celular y de amonio adicional aportado por el medio en sí mismo.

Mientras que el Examinador insiste en que el documento D2 enseña la adición de amonio en un medio de cultivo celular, no dice nada acerca de la contribución de amonio dentro de cultivos celulares. En contraste, la reivindicación 1 limita la cantidad de amonio- por ejemplo- la combinación de amonio adicionado con el producido por las células por sí mismas- manteniendo la concentración por debajo de 10 mM. Por tanto, la reivindicación 1 limita más que suplementa la cantidad de amonio en el medio de cultivo celular. El documento D2, el cual ni siquiera reconoce la contribución del amonio en el sobrenadante del medio de cultivo celular, simplemente no enseña o sugiere que ningún nivel de amonio podría ser utilizado para la expresión de cualquier proteína, y mucho menos ADAMTS13.

En consecuencia, es claro que los documentos citados D1-D2 no enseñan ni sugieren por si solos o combinados como un todo las características técnicas esenciales del método objeto de protección en la presente solicitud (i.e. mantener el nivel de amonio en el sobrenadante de un cultivo celular por debajo de 10 mM) y por lo tanto, es claro que una persona versada en la materia no derivaría de manera obvia u evidente la materia recitada en la reivindicación independiente 1 y sus respectivas reivindicaciones dependientes, a partir de las enseñanzas reveladas en los mismos. Lo anterior, es aún más evidente si se tiene en cuenta que de acuerdo con el "INSTRUCTIVO EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD" de su Despacho para el Examen de nivel inventivo: *"El examinador no debe basarse en apreciaciones personales, toda objeción referente a falta de nivel inventivo debe probarse con documentos del estado de la técnica. Es decir que el examinador debe determinar la materia que sí es patentable y excluir o negar aquella que no lo es, de acuerdo con el estado de la técnica y de conformidad con la legislación y la jurisprudencia y no sólo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica"*.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

6.1 Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No. 50125 del 18 de Agosto de 2015, en cuanto resuelve negar el privilegio de patente de invención.

6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de invención para “**MÉTODO PARA PRODUCIR ADAMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR**” a favor de la (s) sociedad (es) BAXTER INTERNATIONAL INC y BAXTER HEALTHCARE S.A.

VII. PRUEBAS

Solicito atentamente a ese Despacho se tengan como pruebas las siguientes:

7.1. Todos y cada uno de los documentos que obran en el expediente de la referencia y que reposan en las oficinas del Despacho a su cargo.

VIII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son los siguientes:

BAXTER HEALTHCARE S.A.; BAXTER INTERNATIONAL INC.
One Baxter Parkway
Deerfield, Illinois
Estados Unidos de América

IX. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaria de su Despacho o en mi oficina de abogada situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-13936-0841-0050-8
DPG\DPG\ID-283494\WPC13936
No. M-2015-283494\DPG