

140

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-009315- -00004-0000

Fecha: 2008-06-26 16:05:27 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para
"FORMULACIONES PARA ALMACENAR PROTEÍNAS".-Clase G01N
33/531.-Expediente número 07-009.315.-

1. Me refiero al auto expedido por ese Despacho, el cual fue notificado por fijación en lista el 28 de Marzo de 2008.

2. Con el fin de responder al escrito de Oposición presentado por la sociedad **PROCAPS S.A.** ante la Superintendencia de Industria y Comercio el pasado 29 de Enero de 2008, atentamente me permito presentar ante ese Despacho una serie de consideraciones técnicas mediante las cuales no sólo se desvirtúan los argumentos presentados por la sociedad **PROCAPS S.A.**, sino que además demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud de patente.

3. **ARGUMENTOS DEL OPOSITOR FRENTE A LA UNIDAD DE INVENCION DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE**

En el documento de oposición presentado por la sociedad Procaps S.A. ante la Superintendencia de Industria y Comercio, inicialmente se establece lo siguiente:

"...se debe advertir que las reivindicaciones que se refieren al método de almacenaje no conforman unidad de invención pues nada tiene que ver una formulación farmacéutica con el método de almacenamiento. Son materias distintas y por lo tanto no conforman unidad de invención. Según la legislación, Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 36.- "(...) la oficina nacional competente podrá, en cualquier momento del trámite, requerir al solicitante que divida la solicitud si ella no cumpliera con el requisito de unidad de invención".

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que, de manera totalmente contraria a lo afirmado por la opositora, la materia revelada en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión sí presenta un único concepto inventivo, el cual

181

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

consiste, tal como puede establecerse fácilmente por ejemplo a partir del título de la invención, **en formulaciones adecuadas para el almacenamiento de proteínas.**

De conformidad con lo anterior, de la atenta lectura de dicho capítulo reivindicatorio, es claro que las reivindicaciones 1 a 27 originalmente presentadas se encuentran dirigidas a proteger una formulación de proteínas con determinadas características técnicas, mientras que de manera más específica las reivindicaciones 28 a 48 están dirigidas a proteger un método de almacenamiento de proteínas que comprende, por supuesto, la formulación de proteínas definida previamente en la reivindicación 1 y dependientes.

A partir de lo anterior es claro que las afirmaciones realizadas por la opositora en relación a una supuesta falta de unidad de invención en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente no tienen ningún sustento técnico, de tal forma que dichas afirmaciones únicamente permiten demostrar la evidente incomprensión por parte de la opositora, del objeto de la solicitud de patente en cuestión.

Finalmente considero de gran importancia resaltar que como resultado del Examen de patentabilidad realizado por la Autoridad de Búsqueda Internacional a la presente invención, nunca se concluyó que la materia revelada en dicha solicitud presentara mas de un concepto inventivo y, por lo tanto, nunca se concluyó que dicha solicitud presentara una falta de unidad de invención.

4. **ARGUMENTOS DEL OPOSITOR FRENTE A LA NOVEDAD DE LA PRESENTE INVENCION**

De otro lado, en la oposición interpuesta por la sociedad **PROCAPS S.A.**, se aduce una supuesta falta de novedad de la materia contenida en la presente solicitud de patente frente a las enseñanzas de los siguientes documentos:

- WO 0134119 (D1)
- US 6267958 (D2)

En este sentido, la opositora argumenta lo siguiente:

"...el documento D1 particularmente en las reivindicaciones 1 a 22, páginas 4 a 10, enseña formulaciones acuosas de anticuerpos que comprende de 10 a 25 mM de acetato de sodio con un pH 6 en una concentración de 40 mg/ml. Dicho documento anterior D1 igualmente se refiere a anticuerpos monoclonales, humanizados, anticuerpos recombinantes, disponibles para propósitos

182

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

terapéuticos, donde dicha formulación revelada es estable de 2 °C a 8 °C por al menos 2 años (página 6 de D1), De igual forma, esta anterioridad revela que estos anticuerpos son específicos como antígenos sanguíneos tal como Lewis Y o como receptores Erb tal como CD22. De igual forma, esta anterioridad revela que la formulación de anticuerpos comprende NaCl y un método para estabilizar dicho anticuerpo en la página 24 a 26. Así, las cosas la presente solicitud no es novedosa pues lo revelado ya se encontraba en el estado de la técnica, particularmente en el documento D1.

El documento D2, según la descripción y particularmente las cláusulas 1 a 47 revela por su parte formulaciones acuosas de anticuerpos que comprenden de 10 a 25 mM de acetato de sodio con un pH 6 en una concentración de 30 mg/ml. Según dicho documento anterior D2 particularmente en la columna 6 a 13, también se refiere a anticuerpos monoclonales, humanizados, anticuerpos recombinantes, disponibles para propósitos terapéuticos, donde dicha formulación revelada es estable de 2 a 8 °C por al menos 2 años. De igual forma, esta anterioridad D2 anticipa que estos anticuerpos son específicos como antígenos sanguíneos (tal como Lewis Y) o como receptores Erb (tal como CD22) y agrega en la columna 14 a 24 que la formulación de anticuerpos comprende NaCl y un método para estabilizar dicho anticuerpo. Por lo tanto, este documento objeto de oposición a la luz del documento D2 carece evidentemente de NOVEDAD."

Ahora bien, antes de rebatir los argumentos de oposición previamente expuestos, inicialmente me permito presentar un resumen de las características técnicas más relevantes de la presente invención de patente, de manera que dicho resumen se convierta en el punto de partida para demostrar más adelante el inequívoco carácter novedoso de la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, citados por la opositora.

4.1) Objeto De La Presente Invención

Como parte del estado de la técnica era bien conocido hasta el momento que un adecuado mecanismo de almacenamiento de proteínas, esto es, aquel que permitiera preservar la estabilidad de la proteína bajo determinadas condiciones de temperatura y concentración, requería la utilización de formulaciones que comprendieran sustancias estabilizadoras, pese a que era bien conocido que dichas sustancias pueden afectar de manera adversa los procesos de recuperación y purificación de tal proteína almacenada.

143

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Por lo tanto, es claro que existía la necesidad dentro del estado de la técnica de contar con formulaciones para el almacenamiento de proteínas caracterizadas por ser estables en un rango adecuado de temperaturas, pero que no contengan sustancias que puedan interferir con los procesos de recuperación y purificación de dichas proteínas.

De conformidad con lo anterior, la presente solicitud de patente se refiere al hallazgo de formulaciones simples y estables que son útiles para el almacenamiento de corto o largo plazo de polipéptidos, tales como anticuerpos o fragmentos de los mismos.

De manera específica, dichas formulaciones se caracterizan porque:

- Contienen una proteína aislada y una solución acuosa con un pH entre 4.0 y 8.0;
- No contienen un crioprotector o un surfactante; y,
- Permiten mantener dicha proteína estable por al menos tres semanas a una temperatura entre -80 °C y 8 °C.

Dichas novedosas características técnicas permiten eliminar o al menos reducir los efectos adversos que provoca la adición de surfactantes y crioprotectores a las formulaciones de proteínas, sobre los procesos de recuperación y purificación de tales biomoléculas, e incluso sobre la actividad de éstas.

Ahora bien, con base en lo previamente señalado, a continuación me permito analizar las afirmaciones formuladas por Procaps S.A. en relación con la aparente falta de Novedad de la materia revelada en la presente invención frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, presentando además una serie de argumentos técnicos que permiten desvirtuar completamente dichas objeciones.

4.2) Consideraciones Respecto Al Documento WO 9856418 (D1)

En términos generales, el documento D1 enseña una formulación farmacéutica acuosa que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo que no ha sido liofilizado previamente, un buffer para mantener el pH de dicha formulación entre 4,5 y 6,0, un surfactante y un poliol. Dicha formulación es estable a temperaturas entre 2 y 8 °C por al menos 1 año, y es estable a una temperatura alrededor de 30 °C por al menos un mes.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso que presenta la presente solicitud de patente con respecto a las

144

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

enseñanzas del documento D1, atentamente me permito señalar que la reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger una formulación caracterizada porque:

- Comprende una proteína aislada y una solución acuosa que tiene pH 4.0 a pH 8.0;
- No contiene un crioprotector o un surfactante; y
- Permite estabilizar dicha proteína por al menos 3 semanas entre -80 °C y 8 °C.

Sin embargo, de manera totalmente contraria a lo anterior, el documento D1 claramente enseña una formulación farmacéutica acuosa caracterizada porque comprende: **un anticuerpo, una solución buffer, un surfactante y un poliol**. A este respecto, resulta de gran importancia resaltar que la adición de un surfactante a dicha formulación farmacéutica no sólo se encuentra definida en la reivindicación 1 de dicha anterioridad, sino que también es evidentemente sugerida a lo largo de la memoria descriptiva del documento D1, como por ejemplo en la página 22 (línea 37) de dicho documento, en donde explícitamente se enseña que: *"Un surfactante es adicionado a la formulación del anticuerpo. Ejemplos de surfactantes incluyen surfactantes no iónicos como polisorbatos (polisorbatos 20, 80, etc) ó poloxámeros (poloxámero 188). La cantidad de surfactante adicionado es tal que permite reducir la agregación del anticuerpo formulado y/o minimizar la formación de partículas en la formulación y/o reducir la adsorción."*

De lo anterior, es absolutamente claro que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter novedoso con respecto a las enseñanzas del documento D1, toda vez que a diferencia de lo revelado en la presente invención, dicha anterioridad enseña una formulación farmacéutica que incluye un surfactante como componente principal. Ahora bien, en este punto resulta de gran importancia señalar que de acuerdo con las enseñanzas del Manual Andino de Patentes dicha diferencia constituye un inequívoco factor de novedad de la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de D1, pues de acuerdo con las disposiciones establecidas en el mencionado Manual: *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹. Por lo tanto, atentamente me permito manifestar que es absolutamente claro

¹ SECRETARÍA GENERAL DE LA COMUNIDAD ANDINA. *Manual para el Examen de solicitudes de patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina*. Lima, Perú: 2004; Página: 65.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

que la materia definida en el nuevo capítulo reivindicatorio presenta un inobjetable carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1.

4.3) Consideraciones Respecto Al Documento US 6267958 (D2)

De otro lado, el documento D2 describe básicamente una formulación de proteína liofilizada y estable, la cual se caracteriza porque puede ser reconstituida con un diluyente adecuado para obtener una formulación con una alta concentración de proteína.

Explícitamente, en D2 se enseñan formulaciones de anticuerpos anti-IgE y anti-HER2, las cuales son preparadas por liofilización en presencia de lioprotectores, y se caracterizan porque luego de su reconstitución permiten obtener composiciones de proteína sin aparente pérdida de estabilidad.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso que presenta la materia revelada en la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas del documento D2, inicialmente me permito señalar una vez más que la reivindicación 1 de la presente solicitud se encuentra dirigida a proteger una formulación caracterizada porque:

- Comprende una proteína aislada y una solución acuosa que tiene pH 4.0 a pH 8.0;
- No contiene un crioprotector o un surfactante; y,
- Permite estabilizar dicha proteína por al menos 3 semanas entre -80 °C y 8 °C.

De conformidad con lo anterior, y específicamente en referencia a la ausencia de un crioprotector en la formulación farmacéutica revelada, en la página 22 (último párrafo) de la memoria descriptiva de la presente invención claramente se establece lo siguiente:

"Una formulación como se describe aquí no contiene un crioprotector. Los crioprotectores son conocidos para aquellos expertos en el arte, e incluyen, por ejemplo, monosacáridos (por ejemplo, glucosa, fructosa, maltosa, ribosa, manosa y xilosa); disacáridos (por ejemplo trehalosa, sacarosa, celobiosa y lactosa); trisacáridos (por ejemplo rafinosa); alcoholes de azúcar (por ejemplo manitol, sorbitol, mioinositol, inositoles fosforilados y glicerol); polisacáridos (por ejemplo hidroxietil almidón (HES), dextrano, dextrano fosforilado, heparina, sulfato de heparina, ácido hialurónico, sulfato de dermatán, sulfato de condroitina y

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

agarosa); ácidos carboxílicos (por ejemplo piruvato y 2,3-difosfoglicerato); y proteínas ó mezclas de proteínas utilizadas para un efecto protector (por ejemplo sangre, suero de animal, plasma, albúmina de humano, albúmina de bovino, gelatina de bovino y gelatina de pescado)." (la negrilla es mía)

De otro lado, resulta de gran importancia resaltar que la reivindicación 1 del documento D2 establece lo siguiente:

"Una formulación reconstituida isotónica estable que comprende un anticuerpo en una cantidad entre alrededor de 50 mg/mL y alrededor de 400 mg/mL junto con un diluyente, **en donde dicha formulación reconstituida ha sido preparada a partir de una mezcla liofilizada de un anticuerpo y un lioprotector**, el cual previene o reduce la inestabilidad química ó física del anticuerpo bajo liofilización y posterior almacenamiento, **en donde la razón molar entre anticuerpo: lioprotector es de alrededor de 100-510 moles de lioprotector:1 mol de anticuerpo**, y en donde la concentración de anticuerpo en la formulación reconstituida es de alrededor de 2 a 40 veces mayor que la concentración de anticuerpo en la mezcla previa a la liofilización." (la negrilla es mía)

Adicionalmente, en la columna 9 (líneas 22 a 33) del documento D2 se define el término lioprotector de la siguiente manera:

"Un "lioprotector" es una molécula que cuando se combina con una proteína de interés previene o reduce significativamente la inestabilidad física y/o química de la proteína bajo liofilización y posterior almacenamiento. **Ejemplo de lioprotectores incluyen azúcares tales como sacarosa ó trehalosa**; un aminoácido como el glutamato monosódico ó la histidina; una metilamina tal como betaína; una sal iotrópica tal como sulfato de magnesio, un poliol tales como alcoholes de azúcar mayores ó trihídricos (por ejemplo glicerina, eritritol, glicerol, arabitól, xilitol, sorbitol y manitol; propilenglicol; polietilenglicol; Plurónicos, y combinaciones de los mismos. **El lioprotector preferido es un azúcar no reductor, tal como trehalosa ó sacarosa.**" (la negrilla es mía)

Ahora bien, a partir de lo anteriormente expuesto es absolutamente claro que **el documento D2 enseña específicamente la inclusión de sacarosa, trehalosa y/o alcoholes de azúcar dentro de las formulaciones allí reveladas, lo cual resulta ser totalmente contrario a lo establecido en la presente invención de patente, donde claramente se establece que la formulación farmacéutica revelada NO**

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

contiene un criptector, es decir, no incluye sustancias como sacarosa, trehalosa ó alcoholes de azúcar.

De otro lado, resulta de gran importancia resaltar que el documento D2 no enseña y tampoco sugiere el empleo de los anticuerpos anti-CD22, anti-Lewis Y y anti-5T4 como parte de las formulaciones farmacéuticas allí reveladas, así como tampoco enseña o sugiere un método de almacenamiento de proteínas como el definido en la reivindicación 28 y dependientes dentro de la presente solicitud de patente.

En definitiva, y de conformidad con los argumentos técnicos expuestos previamente, atentamente me permito manifestar que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas brindadas por el documento D2.

Finalmente, me permito manifestar que es evidente que las afirmaciones realizadas por la apoderada de Procaps S.A. con respecto a la supuesta falta de novedad de la presente solicitud, resultan a todas luces erradas y constituyen una clara evidencia de que la opositora no solo no comprendió en su totalidad la presente invención, sino que desconoce en qué consiste el requisito de novedad consagrado en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486 de 2000², por lo que se limitó a presentar argumentos que carecen de fundamento real con el único fin de intentar evitar que el privilegio de patente sea concedido a la presente invención, que como se demostró cumple con los requisitos de patentabilidad exigidos por la normativa andina.

5. CONCLUSIÓN

En resumen, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados para demostrar que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud de patente cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial exigidos por la Decisión 486 de 2000, es claro que no solamente se han desvirtuado de manera contundente los argumentos expuestos por la sociedad Procaps S.A. en el documento de oposición presentado ante la Superintendencia de Industria y Comercio para solicitar la negación del beneficio de patente para la solicitud en cuestión, sino que contrario a eso, se ha demostrado que la presente invención es clara merecedora del beneficio de patente inicialmente solicitado.

² Artículo 16.- Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida. Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Artículo 40.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted declarar infundada las oposiciones presentadas por **PROCAPS S.A.**, estudiar la solicitud de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215