



No. 07-021228- -00024-0000

Fecha: 2015-01-27 16:43:48 Dep. 2003 G.TRAB.VIA.GUI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 13

As. 103.276

Señor

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

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07 -021.228-** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC. & NOVARTIS AG.** Título: **PROCESO PARA LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS QUE COMPRENDE ULTRAFILTRACIÓN-DIAFILTRACIÓN-ULTRAFILTRACIÓN A TEMPERATURA ENTRE 35°C Y 50°C.**

RECURSO DE REPOSICIÓN

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. 76530 del 16 de Diciembre de 2014, 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 No. 76530 arriba citada 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, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2004/0167320	<i>"Methods of Tangencial Flow Filtration and Apparatus Therefore"</i>	26/Agosto/2004
D2	WO2004/042012	<i>"Process for Concentration of Macromolecules"</i>	21/Mayo/2004

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada **"PROCESO PARA LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS QUE COMPRENDE ULTRAFILTRACIÓN-DIAFILTRACIÓN-ULTRAFILTRACIÓN A TEMPERATURA ENTRE 35°C Y 50°C"**.

FUNDAMENTOS

Nos permitimos mostrar nuestro total desacuerdo frente a todas y cada una de las objeciones de la Resolución No. 76530 toda vez que en dicho análisis no se demostró de manera concluyente que la invención carecía de nivel inventivo. A continuación, me permito desvirtuar todas y cada una de las afirmaciones de su Despacho en contra del nivel inventivo de la invención y expuestas en la Resolución No. 76530.

Como primera medida, solicitamos sea estudiado el nuevo pliego reivindicatorio que remitimos a su Despacho, el cual se compone de cincuenta (50) reivindicaciones que permanecen completamente sustentadas por las divulgaciones del capítulo descriptivo y no exceden de ninguna manera el alcance de la invención previamente reivindicada.

De la mano con esto, es de notar que dicho nuevo pliego reivindicatorio fue modificado con la intención de superar las objeciones manifestadas por su Despacho. En concreto, notará el señor Examinador que la nueva reivindicación 1 incorpora ahora la restricción *“en donde los niveles de contaminantes agregados en la tercera preparación de anticuerpo son inferiores al 5% en peso”* (previamente reclamada en la reivindicación 18), estableciendo así una diferencia más clara entre el estado de la técnica y la presente invención, cuyo alcance se ve restringido a partir de tal modificación.

Así pues, presentamos a continuación dicha nueva reivindicación 1, la cual procedemos a analizar y demostrar que cumple cabalmente con los requisitos de patentabilidad:

“Un proceso para preparar composiciones de anticuerpo altamente concentradas que comprende:

- a) una primera ultrafiltración de una primera preparación de anticuerpo purificada para obtener una segunda preparación de anticuerpos que comprende una fracción retenida de la primera ultrafiltración;*
- b) una diafiltración de la segunda preparación de anticuerpo para obtener una preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada que comprende una fracción retenida de la diafiltración, en donde el segundo buffer comprende excipientes deseados en la formulación farmacéutica; y*
- c) una segunda ultrafiltración de la preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada para obtener una tercera preparación de anticuerpo que comprende una fracción retenida de la segunda ultrafiltración, en donde los niveles de contaminantes agregados en la tercera preparación de anticuerpo son inferiores al 5% en peso;*

en donde, las etapas a), b) y c) se llevan a cabo a una temperatura de 35 °C a 50 °C.”

De acuerdo con esta reivindicación, la presente invención corresponde a un **proceso para preparar composiciones de anticuerpo altamente concentradas** caracterizado por comprender las siguientes etapas técnicas, las cuales se llevan a cabo a una temperatura de 35°C a 50°C:

- (a) Ultrafiltrar una primera preparación de anticuerpo purificada, obteniendo una segunda preparación de anticuerpos;
- (b) Diafiltrar dicha segunda preparación de anticuerpos, empleando un segundo buffer que comprende excipientes deseados en la formulación farmacéutica y obteniendo una preparación de anticuerpo intermediaria; y
- (c) Ultrafiltrar la preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada, obteniendo una tercera preparación de anticuerpo que contiene máximo 5% en peso de contaminantes agregados.

Habiendo expuesto así la secuencia de etapas (a), (b) y (c) y los parámetros de temperatura y nivel de contaminantes agregados que caracterizan a la presente invención, afirmamos que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador logra desvirtuar la patentabilidad de la materia reclamada a lo largo del nuevo pliego reivindicatorio.

Tomando como punto de partida el examen de patentabilidad llevado a cabo, encontramos que el señor Examinador no consideró la totalidad de las etapas técnicas y parámetros que dan lugar a la presente invención, y que a partir de ello, infirió un problema técnico objetivo que no coincide con el real objeto de la presente invención.

Debido a esto, nos permitimos aclarar que la presente invención proporciona un proceso mejorado para preparar una solución de anticuerpos altamente concentrada y terapéuticamente aceptable, que no se limita únicamente a requerir temperaturas distintas a las descritas en los documentos D1 y D2 –y por tanto, a ejecutarse durante un menor tiempo–, sino que alcanza **efectos superiores** a los documentados en el arte previo.

En este sentido, es de notar que durante el desarrollo de la presente invención se encontró que la aplicación de altas temperaturas mejora el flujo de filtrado, lo cual no sólo logra disminuir el tiempo de filtración como señala el señor Examinador, sino que permite **limitar el contenido de agregados en el producto final**, lo cual es favorable pues dichos agregados constituyen contaminantes del proceso de purificación como tal.

Más concretamente, solicitamos sea reconocido que la presente invención constituye un método de purificación novedoso e inventivo que posibilita la elaboración de un **preparado concentrado de anticuerpos que contiene como máximo 5% en peso de agregados**, tal y como se aprecia en los Ejemplos 7 y 10 incluidos en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, el cual no cuenta con ningún antecedente en el arte previo y por tanto, es meritorio del privilegio de patente.

En concordancia con lo anterior, destacamos que gracias al **bajo contenido de contaminantes agregados** presente en la solución de anticuerpos que ha sido sometida al proceso de la presente invención, esta constituye un proceso apto para la concentración y formulación de una **sustancia farmacológica de anticuerpos purificados** en una composición excipiente líquida final, la cual cuenta con concentración y características aptas para su administración terapéutica.

Teniendo en cuenta entonces que la presente invención constituye un proceso que permite obtener un producto apto para ser administrado que, a diferencia de aquellos divulgados en los documentos D1 y D2, cuenta con un **bajo contenido de agregados**, solicitamos sea reconsiderada la decisión de denegar el privilegio de patente a la misma.

Comparando ahora el alcance de la presente divulgación con el documento D2, calificado por el señor Examinador como el estado de la técnica más cercano a la invención, encontramos que dicha referencia se ocupa de solucionar un problema técnico totalmente alejado del que concierne a esta y que, por tanto, falla en proporcionar información o nociones de utilidad para la persona versada en la materia interesada en el desarrollo de un proceso como el aquí reclamado.

En este orden de ideas, encontramos que el documento D2 aborda el problema de la precipitación de proteínas que ocurre durante la concentración de una proteína hIL-2SA, situación que es causada por la co-concentración de los polímeros orgánicos presentes habitualmente en la solución sobrenadante producida en la cosecha de muchos de los cultivos celulares de células mamíferas, el cual contrasta claramente con la **preparación de un concentrado de anticuerpos apto para ser administrado que contiene como máximo 5% en peso de agregados**.

Independiente a lo anterior, es nuestra intención destacar que la única etapa de filtración descrita en el documento D2 corresponde a una filtración diseñada para una proteína hIL-2SA, lo cual no se relaciona en absoluto con el método aquí reivindicado, el cual se enfoca en concentrar y formular un anticuerpo empleando un proceso de ultrafiltración-diafiltración-ultrafiltración.

Muy por el contrario, la referencia en mención divulga métodos para concentrar una proteína presente en una solución acuosa de partida que comprende dicha proteína junto a un polímero orgánico. Un ejemplo de dicha solución acuosa puede ser el sobrenadante obtenido de un cultivo celular de células de mamífero o de insecto, la cual contiene tanto la proteína como el polímero PluronicF-68.

De este modo, el proceso de filtración descrito en el documento D2 constituye una primera etapa destinada a la preparación de una **proteína** a partir de una solución que contiene polímeros y otros componentes indeseados; en lugar de referirse mínimamente a un **proceso de concentración y formulación final de un anticuerpo purificado**, como ocurre en el caso de la presente invención.

Inclusive, llamamos la atención sobre el hecho de que el Ejemplo 8 del documento D2 ratifica que aún después de someter la solución de proteínas al proceso allí divulgado, esta requiere de un proceso de purificación adicional para remover el polímero orgánico, el cual ocasiona el siguiente problema:

“El polímero Pluronic se co-concentrará en prácticamente todos los procesos de ultrafiltración. Como resultado, este induce precipitación de proteínas, la cual empieza habitualmente cuando se alcanza cerca de 20-25 veces el factor de concentración.”

Adaptado del documento D2, Ejemplo 8

Tal y como revela el anterior fragmento, el documento D2 falla completamente en divulgar un proceso que resulte en la obtención de una solución de proteínas terapéuticamente aceptable, en base a lo cual afirmamos que dicha referencia no proporciona ninguna enseñanza de interés para el versado en la materia que se relacione medianamente con el objeto de la presente invención.

De hecho, consideramos que en lugar de proporcionar alguna aproximación al alcance de la presente invención, el documento D2 da a conocer los problemas relacionados con la precipitación de proteínas que ocurre al llevar a cabo el procedimiento a altas temperaturas dada la formación de micelas del polímero orgánico. Partiendo de este hecho, es evidente que las enseñanzas de dicha referencia **alejan** completamente al versado en la materia del objeto de la presente invención pues incitan a evitar la aplicación de altas temperaturas, las cuales ocasionan directamente la indeseada precipitación de proteínas.

Adicionalmente nos permitimos señalar que, teniendo en cuenta dicho problema, el documento D2 **se opone** a las nociones características de la presente invención, la cual vela por mantener un nivel de contaminantes agregados menor al 50%, razón por la que consideramos que las divulgaciones de dicho estado de la técnica no sustentan de ninguna manera la decisión tomada por su Despacho.

Dado el franco contraste existente entre las divulgaciones del documento D2 –el cual describe un proceso llevado a cabo a temperatura ambiente que **evita cualquier aumento de temperatura** por la subsecuente precipitación de proteínas– y la presente invención, concluimos que no hay motivos por los cuales pueda atribuírsele obviedad a esta última, ni mucho menos denegarle el privilegio de patente.

Ahora bien, es importante mencionar que aun cuando el señor Examinador acude al documento D1 para complementar las enseñanzas del ya comentado documento D2, existe una clara contradicción entre las mismas, hecho que ratifica la falta de fundamentos del examen llevado a cabo, como procedemos a exponer.

En este sentido, consideramos que a pesar de que el documento D1 mencione el uso de temperaturas entre 15°C y 50°C –que son, en todo caso, superiores a las divulgadas en el documento D2–, tal requisito **contradice** lo indicado por el documento D2 respecto al efecto negativo de incrementar la temperatura durante la filtración, por lo cual afirmamos que el versado en la materia se vería inclinado a **mantener bajas temperaturas** en lugar de aumentarlas, como ocurre en el caso de la presente invención.

Más aún, es de notar que la combinación de los documentos D1 y D2 no constituye ninguna estrategia obvia ni probable en el contexto en el que se desarrolla la presente invención dado el claro conflicto que existe entre ambos documentos, razón por la que insistimos que dicho versado en la materia no se vería inclinado de ninguna manera a combinar las enseñanzas de los mismos para desarrollar un proceso como el que aquí se reivindica.

A la luz de este hecho, encontramos que el examen conducido por el señor Examinador evidencia un enfoque altamente subjetivo por cuanto se limita a identificar de manera aislada e inconexa los diferentes elementos que definen la composición reivindicada en dos documentos del estado de la técnica, sin que estos brinden instrucciones concretas respecto a **cómo** conseguiría el versado en la materia desarrollar una invención como la reivindicada sin la necesidad de aplicar su capacidad inventiva.

Concretamente, afirmamos que la presente invención fue juzgada bajo un análisis en retrospectiva que estudia de manera superficial las divulgaciones del estado de la técnica y presume sin ningún fundamento concreto que la misma podría haber sido derivada de manera obvia, cuando en realidad ninguno de los documentos D1 o D2 anticipa o sugiere cada uno de los elementos característicos de la invención, e

inclusively presentan enseñanzas confusas y contradictorias entre sí, tal y como hemos expuesto.

Dicho esto, concluimos nuevamente que la combinación de los documentos D1 y D2 es completamente improbable y por tanto, las enseñanzas de ambos documentos no podrían constituir motivación o instrucciones suficientes para que el versado en la materia pueda alcanzar la presente invención de manera obvia.

Como muestra de esta circunstancia, llamamos la atención sobre el hecho de que el documento D1, a pesar de divulgar un rango de temperatura comprendido entre 15°C y 50°C, sugiere de manera enfática la aplicación de **temperaturas inferiores a 30°C**, como se aprecia en el siguiente fragmento:

“El flujo de masa del anticuerpo IgG1 a través de la membrada de microfiltración alcanzó un máximo de 20.3 g/m²/h a 27°C, lo cual se evidencia en el gráfico más adelante. El rango óptimo de operación fue de 26°C a 29°C.”

Adaptado del documento D1, párrafo [0210]

De acuerdo con ello, consideramos que el versado en la materia se vería firmemente motivado a mantener temperaturas **entre 26°C y 29°C** en lugar de contemplar un rango como el aquí reivindicado, el cual excede los 30°C recomendados por el documento D1 y, por tanto, contraviene sus enseñanzas.

Más allá de este hecho, es preciso señalar que el citado documento D1 indica explícitamente que la aplicación de temperaturas elevadas es inoperable ya que deriva en un producto de características deficientes e indeseadas, hecho que se evidencia a continuación:

“Operar a temperaturas demasiado altas causa que la leche clarificada se vea brumosa y casi de color verde, en lugar de clara y amarilla. El procesamiento a altas temperaturas puede causar que varias moléculas que normalmente son retenidas, atraviesen la membrana de microfiltración y esto puede afectar la estabilidad del anticuerpo IgG1.

(...)

De acuerdo con las corridas ejecutadas, llevar a cabo la microfiltración a 22°C fue demasiado bajo, mientras que llevarla a cabo a 30°C fue demasiado alto. Mantener la temperatura cerca de 25°C para la mayoría de corridas de microfiltración produjo leche clarificada clara de modo reproducible."

Adaptado del documento D1, párrafos [0223] y [0224]

Según se puede apreciar, el documento D1 proporciona suficiente motivación para que la persona versada en la materia decida mantener temperaturas en el rango de 25°C hasta máximo 30°C, lo cual se **opone** completamente a la caracterización del proceso aquí reivindicado, el cual se lleva a cabo a una temperatura **de 35 °C a 50 °C** y por tanto, respalda nuestra posición en favor del nivel inventivo de la presente invención.

Incluso, solicitamos sea tenido en cuenta que el documento D1 recomienda ampliamente la ejecución de los procesos de microfiltración a una temperatura de **27°C** (párrafo [0184]) contemplando un incremento de **máximo 28°C** de acuerdo con el rango 26°C ± 2°C (párrafo [0233]), lo cual nuevamente demuestra que el señor Examinador no llevó a cabo un análisis profundo de las anterioridades sino que asumió que sus divulgaciones podrían sugerir o motivar el desarrollo de la presente invención.

Con base en lo anterior, solicitamos sea reconocido que el documento D1 no constituye soporte documental suficiente para afirmar que la presente invención podría haber sido alcanzada de manera obvia o evidente a partir del estado del arte, pues como hemos demostrado, dicha referencia **alejaría** al versado en la materia de la caracterización que da origen al proceso que aquí se reivindica.

De la mano con los hechos expuestos, nos permitimos destacar que este mismo documento D1 demuestra que llevar a cabo un proceso como el reivindicado bajo temperaturas que oscilan entre 35°C y 50°C para obtener un preparado concentrado de anticuerpos que contiene como máximo 5% en peso de agregados y que es apto terapéuticamente hablando resulta **completamente sorpresivo e inesperado**, hecho

que solicitamos sea tenido en cuenta como un indicio adicional de nivel inventivo que ratifica la patentabilidad de la presente invención.

Por otra parte, dejando de lado la argumentación precedente, vale la pena comentar que el documento D1 aborda la aplicación de los procesos de filtración para clarificar y concentrar anticuerpos presentes en una corriente de alimentación proveniente preferiblemente de leche transgénica de mamífero, lo cual difiere considerablemente del proceso aquí reivindicado, el cual reiteramos propone un método para la formulación y concentración de una sustancia farmacológica de anticuerpos purificados.

A este respecto, destacamos que el producto obtenido tras ejecutar el proceso descrito en el documento D1 **no corresponde a un producto final ni adecuado para su administración terapéutica** en la medida que requiere de la ejecución de una etapa de purificación adicional, de acuerdo con el siguiente aparte:

“El producto a granel presentará una pureza entre 65% y 85% y puede contener componentes tales como anticuerpos de cabra, proteínas de suero de leche (β Lactoglobulina, α Lactoalbúmina, y albúmina de suero bovino), y bajos niveles de grasa residual y caseína. Este producto parcialmente purificado es un material de alimentación de partida ideal para aplicar técnicas cromatográficas de ‘down stream’.”

Adaptado del documento D1, párrafo [0037]

Así las cosas, concluimos que el documento D1 no solventa las deficiencias del documento D2 previamente analizado pues falla igualmente en anticipar el objeto de la presente solicitud, y además, dichas dos referencias dan a conocer información contradictoria que de ninguna manera sugieren el desarrollo de un proceso para la purificación de una solución concentrada de anticuerpos como se reivindica aquí.

Igualmente, insistimos en que las divulgaciones de ambos documentos D1 y D2 **alejan** al versado en la materia de la presente invención pues sugieren el uso de temperaturas inferiores al rango reivindicado –de 35°C a 50°C– a lo largo de los procesos de ultrafiltración allí descritos, lo cual no representa motivación alguna que derive en el desarrollo de la presentación.

Más allá de lo anterior, reiteramos que ambos documentos D1 y D2 mantienen completo silencio respecto al hecho que un proceso de ultrafiltración/diafiltración/ultrafiltración llevado a cabo a altas temperaturas pueda resultar en la obtención de una **solución de anticuerpos concentrada y libre de agregados**, lo cual constituye un efecto inesperado y sorprendente de la presente invención pues se conoce bien la influencia negativa que desempeña el aumento de temperatura sobre la indeseada precipitación de proteínas.

En vista de los argumentos y evidencias previamente expuestas, concluimos que la presente invención constituye un aporte importante en el estado de la técnica que no habría podido ser simplemente motivado por las divulgaciones de los documentos D1 y/o D2 pues los mismos no anticipan su caracterización y mucho menos las ventajas y efectos sorprendentes asociados con la misma; razón suficiente para que le sea concedido el privilegio de patente.

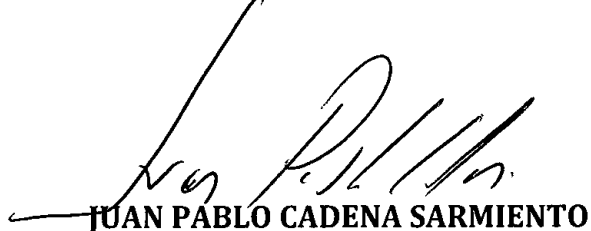
PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 76530 del 16 de Diciembre de 2014 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.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría 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