

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0004596

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIÓN LÍQUIDA ACUOSA QUE COMPRENDE ALTAS CONCENTRACIONES DEL ANTICUERPO ANTI-VEGF DE CADENA PESADA VARIABLE DE SEQ ID NO 1 Y DE CADENA LIGERA VARIABLE DE SEQ ID NO 2, POLISORBATO 80, SACAROSA O TREHALOSA Y BUFFER CITRATO”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2017/000068

**MEMORIAL EN RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN PRESENTADO
POR LEGRAND S.A. EN CONTRA DE LA RESOLUCIÓN NO. 4005 DEL 29 DE
MARZO DE 2019 QUE CONCEDIÓ LA PATENTE
(RESPUESTA A RECURSO DE REPOSICIÓN)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el Recurso de Reposición interpuesto por el doctor Juan Pablo Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad Laboratorios LEGRAND S.A.

1. a- El Opositor señala que la materia reclamada en la patente otorgada carece de claridad y soporte por los siguientes motivos:

- el Opositor afirma que la reivindicación principal no define la formulación farmacéutica acuosa, ya que no define la estructura del componente del anticuerpo, ni las proporciones de los demás componentes como sacarosa, tampón de citrato o polisorbato, ni se define específicamente el tampón de citrato;

- el Opositor argumenta que todos los componentes juegan un papel importante en la solicitud y deberían tener la misma definición, contrario a lo señalado por la SIC en el sentido de que es el anticuerpo el que se diferencia del estado de la técnica;
- el Opositor indica que no existe una extrapolación real sobre las siguientes características:
- el anticuerpo completo (sus secuencias de dominio constante, enlazadores y regiones de bisagra);
- el intervalo de concentración del anticuerpo anti-VEGF, estando definido solo el límite inferior, por lo que el rango de aplicación no será idéntico teniendo una concentración mayor a la evaluada;
- la concentración de sacarosa o trehalosa, del tampón de citrato, ni del tensioactivo polisorbato 80;
- el tipo de tampón de citrato que se emplea como criterio para argumentar la novedad;
- el Opositor señala que la única composición ejemplificada de anticuerpos establece una concentración de 60 mg/ml del anticuerpo 1008, que únicamente se ha definido en la solicitud por comprender la secuencia SEQ ID NO: 4. Sin embargo, el Opositor argumenta que dicha secuencia no corresponde a un anticuerpo completo, ni es igual a mencionar los CDRs, ni a las cadenas variables ligera y pesada divulgadas por las secuencias 1 y 2, que si bien se encuentran comprendidas en la secuencia SEQ ID NO: 4, no se refieren a lo mismo ya que entre menor sea la definición de la secuencia (en cuanto a longitud y tipo de residuos de anticuerpos y su posición) existirá una mayor variabilidad en la posibilidad de nuevas realizaciones. Por lo tanto, el Opositor afirma que decir que las secuencias SEQ ID NO. 1 y SEQ ID NO. 2, son lo mismo que la SEQ ID NO. 4 es un grave error y no puede ser aceptable. El Opositor añade que la definición del anticuerpo 1008 como la SEQ ID NO:4 es equivocado ya que está sola secuencia no es el anticuerpo 1008, ya que no comprende las cadenas constantes, las cadenas de bisagra, los enlazadores y demás fragmentos correspondientes a un anticuerpo. Adicionalmente, el Opositor afirma que no se indica la estructura terciaria y hasta cuaternaria de la molécula, lo cual deja en entredicho los criterios de aceptación para la concesión de este tipo de compuestos sin la correspondiente definición de las moléculas activas, no solo por la falta del debido rigor científico, sino que no presentan sustento ni suficiencia técnica para las modalidades reclamadas;

- el Opositor añade que la composición farmacéutica no se encuentra sustentada por sus componentes y sus proporciones esenciales, ya que solo se cuenta con la concentración de un anticuerpo definido vagamente y componentes como sacarosa o trealosa y polisorbato 80 sin concentraciones definidas. El Opositor afirma que se emplea un argumento técnico de extrapolación bajo una falta de información y claridad en el anticuerpo divulgado para la concesión de la patente, mientras que a su vez desestiman la extrapolación rutinaria en la formulación normal de anticuerpos;
- el Opositor indica que la Reivindicación 1 comprende una cantidad de posibilidades que exceden lo desarrollado y suponen la posibilidad de estabilizar cualquier concentración del anticuerpo, siendo claro que no hay posibilidad de reproducir dos concentraciones elevadas diferentes con esta generalidad y lograr los mismos resultados, ni siquiera los mismos efectos;
- el Opositor concluye que no existe claridad en la composición y mucho menos soporte en la descripción y suficiencia para cualquiera de las sustituciones posibles en cualquiera de las proporciones reivindicadas.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención sobre la materia reclamada en la Reivindicación 1 concedida, la cual está dirigida a una composición farmacéutica acuosa, que comprende (i) más de 50 mg/mL de un anticuerpo anti-VEGF que comprende una cadena pesada variable que tiene la secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera variable que tiene la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 2., (ii) sacarosa o trehalosa, (iii) un tampón de citrato, y (iv) polisorbato 80 como un tensioactivo.

Así, tal como lo reconoció el Examinador en su examen de fondo al no elevar objeciones en contra de la claridad de la presente invención, y contrario a la afirmación del Opositor, tanto la composición reclamada como el anticuerpo que esta comprende se encuentran debidamente definidos y poseen soporte apropiado en el Capítulo Descriptivo, puesto que, tal como lo determina la Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad (en adelante Guía de la SIC), las características que definen la invención son las características estructurales. Así, en el presente caso se tiene i) una composición definida mediante su compuesto activo (anticuerpo), excipientes y cantidad del activo (lo cual está en consonancia con lo establecido en la Guía de la SIC para elementos que conforman las

invenciones en los sectores de química y farmacia¹, y ii) un anticuerpo definido mediante las secuencias de sus cadenas variables pesada y ligera, tal como también lo establece la Guía de la SIC “la estructura del anticuerpo debe indicar la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera.”²” (énfasis fuera del texto). En consecuencia, tanto la composición como el anticuerpo que esta comprende se definen estructuralmente en la Reivindicación 1 y están completamente soportados en el Capítulo Descriptivo y no vagamente como afirma el Opositor.

En este punto vale la pena insistir en la definición estructural del anticuerpo reclamado, tal como lo demostré oportunamente en mi respuesta a la Oposición presentada el 7 de marzo de 2018, en donde la SEQ ID NO: 1 (secuencia de color rojo) corresponde a la VH del anticuerpo y la SEQ ID NO: 2 (secuencia de color verde) corresponde a la VL del anticuerpo, tal y como se define a continuación:

VH: SEQ ID NO: 1

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDDYYMTWVRQAPGKGLEWVGFIDPD
DDPYYATWAKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAGGDHNSGWGLDI
WGQGTLLVTVSS

VL: SEQ ID NO: 2

EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASG
VPSRFSGSGSGAEFTLTISSLQPDDFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLG

En este sentido, contrario a las afirmaciones del Opositor, ningún apartado del Capítulo Descriptivo plantea que las secuencias identificadas como SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:2 sean las mismas que la SEQ ID NO: 4. Por el contrario, lo que enseña el Capítulo Descriptivo es que las secuencias SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 **hacen parte** de la SEQ ID NO: 4, ya que la misma corresponde a un fragmento scFv de cadena única que comprende la SEQ ID NO: 1 y 2 del anticuerpo de la Reivindicación 1 y que además se encuentra caracterizada por ser derivada de metionina (“*M*” en la SEQ ID NO:4), es decir donde un aminoácido de metionina es derivado del codón de inicio en un vector de expresión que se encuentra presente en la proteína final en los casos en los que no ha sido escindida postranslacionalmente, tal como se puede observar a continuación, en donde, de

¹ Superintendencia de Industria y Comercio. Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad. 2014. Sección 2.6.5.4, páginas 75 y 76

² Íbidem. Sección 5.2.1.2.5, página 233

nuevo, la secuencia de color verde corresponde a SEQ ID NO: 2 y la secuencia de color rojo corresponde a SEQ ID NO: 1:

(SEQ ID NO: 4)

MEIVMTQSPS TLSASVGDRV ITCQASEII HSWLAWYQQK PGKAPKLLIY
LASTLASGVP SRFSGSGSGA EFTLTISLQ PDDFATYYCQ
NVYLASTNGANFGQGTKLTV LGGGGSGGG GSGGGSGGG GSEVQLVESG
GGLVQPGGSL RLSCTASGFS LTDYYMTWV RQAPGKGLEW VGFIDPDDDP
YYATWAKGRF TISRDNSKNT LYLQMNSLRA EDTAVYYCAG GDHNSGWGLD
IWGQGTLVTV SS

Por lo tanto, el anticuerpo incluido en la composición reivindicada sí se define estructuralmente a través de las secuencias de sus regiones variables de cadena ligera y pesada, y está completamente soportado en el Capítulo Descriptivo ya que ambas secuencias se describen allí completamente. Más aún, la Reivindicación 4 también se encuentra soportada, ya que la composición reclamada contiene la cadena scFv, que tiene SEQ ID NO: 3, la cual corresponde a un fragmento de anticuerpo Fv (scFv) de cadena única, que contiene tanto la SEQ ID NO: 1 como la SEQ ID NO: 2, tal y como se observa a continuación:

(SEQ ID NO: 3)

EIVMTQSPSTLSASVGDRVIITCQASEIIHSWLAWYQQKPGKAPKLLIYLASTLASG
VPSRFSGSGSGAEFTLTISLQPDFFATYYCQNVYLASTNGANFGQGTKLTVLGGG
GGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFSLTDYYMT
WVRQAPGKGLEWVGFIDPDDDPYYATWAKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYYCAGGDHNSGWGLDIWGQGTLVTVSS.

Por otra parte, no existe requerimiento alguno en el Manual Andino de Patentes (MAP) ni en la Guía de la SIC que obligue a definir un anticuerpo a través de las secuencias completas, y menos aún, a definir su estructura terciaria o cuaternaria (si fuera el caso). De hecho, este requerimiento no es solicitado en ninguna oficina de patentes del mundo y por lo tanto, resulta completamente injustificado cuestionar, como lo hace el Opositor, el rigor científico del Examinador o los criterios definidos para la concesión de patentes de invención de la SIC, porque claramente se ajustan a la Ley y a los requisitos técnicos mundialmente aceptados en la práctica de patentes, y que el Opositor parece desconocer.

Ahora bien, la composición reclamada en la Reivindicación 1 es completamente clara para la persona medianamente versada en la materia en tanto, contrario a lo que afirma el Opositor, su **característica esencial** es que comprende los anticuerpos reclamados, es decir, la definición específica de otros ingredientes y de sus cantidades limitaría injustamente la materia reclamada en tanto lo que hace inventiva a la composición es el agente activo que comprende, no los excipientes adicionales. En particular, dicha composición encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la **totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste**, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y dicha amplitud no necesariamente implica falta de claridad.

Así, la definición estructural de la composición reclamada y del anticuerpo que esta comprende tal y como se presenta en la Reivindicación 1 concedida, es clara y no introduce ambigüedades en torno al alcance del objeto reivindicado, tal como lo reconoció el Examinador en su examen de fondo al no elevar objeciones contra la claridad de la materia reclamada. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

De manera similar, el Capítulo Descriptivo no necesita ilustrar todas las modalidades mencionadas en las reivindicaciones. El Capítulo Descriptivo tiene como objetivo proporcionar suficiente información técnica para que la persona medianamente versada en la materia pueda (i) *pueda poner en práctica la invención* (reproducibilidad) y (ii) *conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología*³.

En este caso, el Capítulo Descriptivo proporciona suficiente información para cumplir con estos requisitos, ilustrando cómo se puede obtener la invención (por lo tanto, es posible la reproducibilidad), y cuáles son los resultados (el aporte que la presente invención hace a la tecnología). Más aún, en este punto resulta relevante recordar que el Capítulo Descriptivo de una solicitud de patente está dirigido a personas medianamente versadas en la materia, esto es, personas en el área de la química/biotecnología, las cuales están en total capacidad

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004 Sección 3.3, página 33.

de comprender el alcance de la invención. Por lo tanto, a partir de las divulgaciones del Capítulo Descriptivo y de su conocimiento en el área, la persona medianamente versada en la materia estaría en total capacidad de reproducir la materia reclamada.

Así, a la luz de los argumentos planteados anteriormente, considero que las observaciones del Opositor en relación con la supuesta falta de claridad que no fue abordada por el Examinador en su examen, son infundadas pues la presente invención cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

2. a- El Opositor señala que la SIC desarrolló de manera incorrecta el análisis de patentabilidad y que la solicitud no fue analizada técnicamente.

El Opositor insiste en que la materia reclamada en la patente concedida carece de novedad a la luz de la patente WO2009/155724. El Opositor realiza una comparación entre la formulación de WO2009/155724 y la concedida en la Reivindicación 1 de la presente invención y concluye que la patente citada comprende los 4 componentes de la formulación reivindicados a saber: i) el anticuerpo anti-VEGF de cadena pesada variable de SEQ ID NO. 1 y de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 2, (ii) sacarosa o trehalosa, (iii) un tampón de citrato y (iv) polisorbato 80 como un tensioactivo, como los componentes esenciales en diversas formulaciones.

El Opositor afirma que el Examinador realizó un “*análisis completamente desfazado de la realidad incluso con relación a la novedad*” ya que la diferencia observada por el Examinador no radica en la comparación de los componentes de la solicitud con el estado de la técnica, sino que los documentos anteriores “*son silenciosos*” sobre el efecto técnico de los mismos. Según el Opositor, el análisis del Examinador contraviene los lineamientos de la Guía de la SIC en relación con la determinación de la novedad, puesto que no se realizó una comparación de las características técnicas esenciales con las características de la materia divulgada y la conclusión no corresponde con la materia técnica presente en ambos documentos.

b- En relación con el supuesto análisis equivocado que el Opositor afirma fue hecho por el Examinador para la determinación de la novedad de la presente invención, me

permite llamar la atención sobre el requisito para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, establecido en el Manual Andino de Patentes (MAP), el cual exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una de las características** de la invención.⁴ Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la “*divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención*”.⁵

En el presente caso, tal como lo reconoció el Examinador en su examen de fondo, el objeto de la solicitud corresponde a “*formulaciones que **comprenden más de 50mg/ml del anticuerpo anti VEGF** de SEQ ID NO 1 y 2, sacarosa o trehalosa, citrato o histidina y polisorbato 80, lo que dista de lo revelado en el documento WO2009155724 que enseña que la concentración del anticuerpo es menor de 50 mg/ml, es decir, que la solicitud de encamina a **formulaciones de alta concentración del anticuerpo reclamado**, mientras que las formulaciones reveladas en el documento del estado de la técnica presentan bajas concentraciones del anticuerpo, por lo que las enseñanzas del documento trasladado no afectan la novedad de la solicitud.*” (énfasis fuera del texto).

Así, el Examinador realizó un análisis completamente ajustado a los requisitos del MAP, al determinar que la materia reclamada es novedosa por cuanto la característica esencial de las formulaciones reclamadas de comprender más de 50 mg/ml de un anticuerpo anti VEGF, no se encuentra divulgada explícitamente, ni sugerida de manera alguna en el documento citado, en donde por el contrario, tal como lo señala el propio Opositor en su comparación, se establece una concentración del anticuerpo de “0.1 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml”, es decir, una concentración **explícitamente menor**, dado que está expresada en un rango en el cual el límite inferior corresponde a 0.1 mg/ml y el **límite superior** es hasta aproximadamente 50 mg/ml. Por lo anterior, el reconocimiento de la novedad de la invención por parte del Examinador en su examen de fondo no corresponde a un análisis desfasado de la realidad, tal como afirma de manera ligera el Opositor, sino que por el contrario está completamente ajustado a los requerimientos de la Decisión 486, el MAP y la Guía de la SIC.

⁴ Íbidem. Sección 9.4 (disponible en: <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>)

⁵ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>) y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Adicionalmente, en este punto vale la pena señalar que el Opositor se contradice cuando afirma que la presente invención carece de novedad, pero al mismo tiempo indica que “Quizás la única diferencia entre la anterioridad y la solicitud colombiana es que las secuencias pesadas y ligeras no son idénticas a las reportadas,” (énfasis fuera del texto). Es decir, se evidencia que el mismo Opositor reconoce implícitamente que la presente patente concedida es nueva puesto que confiesa que existen diferencias, lo cual es requisito indispensable para determinar la novedad de una solicitud de patente. Así, dado que las secuencias reclamadas no son idénticas a las reportadas, el anticuerpo que las comprende tampoco es el mismo divulgado en el arte previo citado y por lo tanto la presente invención es novedosa por sobre dicho arte previo.

3. a- El Opositor considera que el análisis de nivel inventivo desarrollado por el Examinador no se llevó a cabo con el “suficiente nivel de un técnico versado en la materia” ya que en lugar de analizar técnicamente la solicitud, el Examinador se limitó a mencionar que los documentos US2006/088523 y WO2009/155724 “son silenciosos sobre el efecto estabilizador de dichos excipientes en formulaciones líquidas que comprenden altas concentraciones del anticuerpo anti-VEFG de cadena pesada variable de SEQ ID NO 1 y de cadena ligera variable de SEQ ID NO 2, por lo que las enseñanzas de dichos documentos no desvirtúan la patentabilidad del objeto de la presente invención”.

El Opositor argumenta que la única diferencia entre las reivindicaciones concedidas por la Resolución 4005 y las anterioridades mencionadas, es la presunción de que la característica “el anticuerpo tenga más de 50 mg/mL” sea diferente de la característica “aproximadamente 50 mg/mL” del mismo anticuerpo.

El Opositor sostiene que durante el examen de fondo el Examinador formuló de manera incorrecta el problema técnico a resolver, el cual debería ser planteado como: “la provisión de una formulación diferente a la de WO2009/155724 A2 con el fin de estabilizar el mismo anticuerpo a una concentración mayor” en cuyo caso, la solución evidentemente debería ser distinta a la presentada en la presente invención, lo cual no ocurre porque las formulaciones son idénticas a las del arte previo y por lo tanto, la invención resulta obvia de acuerdo al Artículo 18 de la Decisión 486.

Adicionalmente, el Opositor afirma que la conclusión del Examinador en la Resolución de concesión, en relación con el documento US2006088523 es incorrecta al mencionar que “los documentos son silenciosos respecto al efecto estabilizador de dichos excipientes”,

porque el documento citado se centra en una “*formulación de anticuerpos susceptibles a deaminación y/o agregación, para retardar su efecto o su degradación, lo cual corresponde a una mayor estabilización del componente activo*”.

El Opositor añade que la única diferencia entre la patente citada y la invención se puede encontrar en las secuencias pesadas y ligeras, las cuales no son idénticas. Sin embargo el Opositor señala que dichas secuencias y el efecto técnico de la formulación ya eran conocidos, por lo cual la invención carece de nivel inventivo.

Por último el Opositor indica que la combinación de los documentos US2006088523 y WO 2009/155724 deriva de forma obvia la invención reclamada y no da lugar a dudas sobre el efecto técnico de los excipientes en la estabilización del anticuerpo.

b- En relación con la supuesta falta de nivel inventivo de la materia concedida en la Resolución 4005, me permito señalar que contrario a las aseveraciones del Opositor, la conclusión del Examinador en relación con que las enseñanzas de los documentos citados no desvirtúan la patentabilidad de la presente invención, está completamente en línea con el estándar de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486, por las razones que expongo a continuación:

i) En primer lugar la materia reclamada en la presente invención difiere de lo divulgado en el arte previo citado en más de un aspecto.

- Mientras la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica acuosa, que comprende (i) más de 50 mg/mL de un anticuerpo anti-VEGF que comprende una cadena pesada variable que tiene la secuencia que se expone en la SEQ ID NO: 1 y una cadena ligera variable que tiene la secuencia como se expone en la SEQ ID NO: 2., (ii) sacarosa o trehalosa, (iii) un tampón de citrato, y (iv) polisorbato 80 como un tensioactivo, la patente WO 2009/155724 (en adelante referida como D1) solo hace mención a composiciones farmacéuticas en una sección llamada “*pharmaceutical preparations*” (página 48 a 56);
- D1 divulga de manera general que las composiciones de anticuerpos pueden comprender un reguladores de pH, azúcares no reductores y tensioactivos, cada uno de los cuales se puede seleccionar de una lista de posibles agentes;

- D1 divulga las secuencias VL y VH del anticuerpo de la presente invención en el contexto de posibles combinaciones entre la secuencia VH 27 y la secuencia VL 7 (página 26 y 27). Es decir, las enseñanzas de D1 no se refieren al mismo anticuerpo específico en la composición reclamada, sino a una mera posible realización de 189 posibles anticuerpos diferentes. Como tal, D1 no ilustra de manera obvia o evidente el anticuerpo particular de VH y VL de las SEQ ID NO: 164 y 89, y no enseña una composición preparada con dicho anticuerpo particular;
- D1 ni siquiera enseña una composición, incluso menos que comprenda el anticuerpo particular de la presente invención; solo enseña la posibilidad de administrar los diferentes anticuerpos descritos allí en una composición farmacéutica;
- En cuanto a la patente US2006088523 (en adelante referida como D2), esta se refiere a composiciones de anticuerpo formuladas en un regulador de pH de histidina-acetato;
- D2 está dirigido a los anticuerpos anti-HER2 and anti-DR5, tal y como se menciona en el Resumen y en los Ejemplos;
- D2 no enseña o siquiera sugiere la elaboración de una composición farmacéutica que comprenda un anticuerpo anti-VEGF formulado específicamente con polisorbato 80 como agente estabilizante.

ii) En segundo lugar, teniendo claras las diferencias entre la materia concedida en la presente invención y el arte previo citado por el Opositor, vale la pena señalar los efectos técnicos de la composición reclamada, relacionados con el efecto estabilizador de los excipientes.

La composición farmacéutica de la presente invención es útil para la entrega de una **alta concentración del anticuerpo** activo a un paciente **sin altos niveles de agregación** del anticuerpo y **sin un alto nivel de material particulado** en el rango sub-visible. Particularmente, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende una alta concentración de anticuerpo anti-VEGF adecuado para inyección oftálmica, que exhibe niveles bajos o indetectables de agregación o degradación de anticuerpos, con muy poca o ninguna pérdida de las actividades biológicas durante la fabricación, preparación, transporte y largos períodos de almacenamiento y partículas visibles, como se ilustra en el Capítulo Descriptivo.

La formulación de un anticuerpo no es una tarea fácil teniendo en cuenta que los anticuerpos pueden tener cortos periodos de vida útil y pueden perder actividad biológica a causa de inestabilidad química y física durante el almacenamiento, en donde la agregación, deaminación y oxidación son conocidas como las causas más comunes de degradación de anticuerpos. Específicamente, la agregación puede conducir potencialmente a una mayor respuesta inmune en los pacientes, lo que genera problemas de seguridad. Además, la formación de partículas en formulaciones bioterapéuticas también es un problema importante de calidad ya que las partículas de decenas de micras a sub-milimétricas generalmente pueden ser vistas por el ojo humano desnudo.

Así las cosas, la composición de la presente invención está dirigida a resolver un problema técnico que se relaciona con **aumentar la concentración de un anticuerpo en una composición para uso oftálmico** y cómo evitar los problemas relacionados de degradación y agregación. Por el contrario, ni D1 ni D2 describen formulaciones con alta concentración de anticuerpos anti-VEGF. De lo anterior se deriva que la presente invención **resuelve un problema técnico que ninguno de los documentos citados siquiera menciona**.

En este sentido, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para desarrollar composiciones con alta concentración de un anticuerpo, tales como las definidas en la Reivindicación 1 concedida, a partir de las enseñanzas de D1 o D2. Por el contrario, las enseñanzas de D1 y D2 habrían alejado a dicha persona medianamente versada en la materia de las composiciones allí divulgadas, puesto que dichas composiciones no comprenden una alta concentración de un anticuerpo. Por lo tanto, los documentos citados no podrían proporcionar ninguna sugerencia que permita abordar el problema de la degradación y la agregación del anticuerpo en una alta concentración cuando dicho problema solamente surgió al desarrollar la composición con una alta concentración del anticuerpo que se reclama en la presente invención.

Así, queda claro que Examinador no desestimó los documentos citados y sus efectos técnicos como afirma repetidamente el Opositor. Por el contrario, el Examinador consideró los efectos técnicos al punto de determinar que el problema de obtener una composición con **alta concentración de anticuerpo** con las características de estabilidad frente a la degradación y agregación, **no habría podido ser resuelto** a partir de documentos que al no enfrentar dicho problema **ni siquiera sugieren** la necesidad de tener un efecto estabilizador en los excipientes utilizados. De ahí que la afirmación del Examinador en la Resolución de

concesión, en el sentido de que los documentos citados por el Opositor son “*silenciosos sobre el efecto estabilizador de dichos excipientes en formulaciones líquidas que comprenden altas concentraciones del anticuerpo anti-VEFG de cadena pesada variable de SEQ ID NO 1 y de cadena ligera variable de SEQ ID NO 2*”, no corresponde de manera alguna a un análisis simple literal de las reivindicaciones, que desconoce las ventajas técnicas y el problema resuelto por la solicitud y las anterioridades tal como afirma el Opositor sino por el contrario, corresponden a un análisis ajustado al método problema-solución y a los indicios de la existencia de nivel inventivo, tal como se encuentra establecido en la Guía de la SIC, en donde un problema técnico sin resolver antes de la invención, corresponde a un claro indicio de nivel inventivo⁶.

iii) Adicionalmente, a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que, de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁷, lo cual como ya se ha demostrado en el presente caso no ocurre, dado que los documentos citados no contienen sugerencias o motivaciones para resolver el problema técnico que se aborda en la presente invención.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por D1 o D2. La persona medianamente versada en la materia **no habría encontrado sugerencia o motivación alguna** que la condujera **directamente** a desarrollar la composición reclamada puesto que tal como lo señala el Examinador, los documentos citados son “*silenciosos sobre el efecto estabilizador de dichos excipientes en formulaciones líquidas que comprenden altas concentraciones del anticuerpo (...)*”. Por lo tanto, el análisis del Examinador en relación con la patentabilidad de la presente invención está ajustado a los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486 y los lineamientos del MAP y la Guía de la SIC.

4. Finalmente, considero que la presente solicitud de patente cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486, como lo concluyó la SIC durante el trámite administrativo, y por consiguiente, solicito respetuosamente que el Despacho

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio. Op Cit. Sección 2.13.5.3.1.

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *Óp. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

confirme la decisión de conceder el privilegio de patente tomada en la Resolución No. 4005 del 29 de marzo de 2019.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295