

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. 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.
2. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 1, que comprende 4,5% a 11% (p/v) de sacarosa o 5% a 10% (p/v) de trehalosa, 0,006% a 0,012% de ácido cítrico (p/v), 0,2 a 0,6 de citrato trisódico dihidrato (p/v), y 0,01% a 0,1% de polisorbato 80 (p/v), en el que el pH de la composición es 6,3 a 7,3.
3. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 2, en la que el pH de la composición es 6,8.
4. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 1, en la que el anticuerpo comprende la secuencia de SEQ ID NO: 3.
5. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 1, en la que la concentración del anticuerpo anti-VEGF es de 60 mg/ml, la concentración de sacarosa es 6,75% (p/v), la concentración de ácido cítrico es de 0,01% p/v), la concentración de citrato trisódico dihidrato es de 0,428% (p/v), y la concentración de polisorbato 80 es de 0,05% (p/v).
6. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 5, en la que el anticuerpo anti-VEGF comprende la secuencia de SEQ ID NO: 3, y el pH es 6,8.
7. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 1, en la que la concentración del anticuerpo anti-VEGF es de 120 mg/ml, la concentración de sacarosa es de 6,8% (p/v), la concentración de ácido cítrico es de 0,01% (p/v), la concentración de citrato trisódico dihidrato es de 0,428% (p/v), y la concentración de polisorbato 80 es de 0,05% (p/v).
8. La composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 7, en la que el anticuerpo anti-VEGF comprende la secuencia de SEQ ID NO: 3, y el pH es de 6,8.

9. Una formulación liofilizada preparada por liofilización de la composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 1.

10. Una formulación liofilizada preparada liofilizando la composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 2.

11. Una formulación liofilizada preparada al liofilizar la composición farmacéutica acuosa de la Reivindicación 7.

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 ESTABLE DE PROTEINA EN SOLUCION QUE CONTIENE UNA ALTA CONCENTRACION DE UN ANTICUERPO ANTI-VEGF”

Solicitante: NOVARTIS AG.

Nuestra Ref.: P2017/000068

RESPUESTA AL OFICIO No. 10247, NOTIFICADO EL 22 DE AGOSTO DE 2018
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

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 auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado voluntariamente el 07 de marzo de 2018 junto con la respuesta al escrito de oposición. Así entonces, en la Reivindicación 1 se elimina la frase “o *histidina*”.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador indica que las patentes WO2009/155724 (D1) y US2006/088523 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador sostiene que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1 porque divulga un anticuerpo estable anti-VEGF de SEQ ID NO: 164 y SEQ ID NO: 87 incorporado en una matriz conformada por trehalosa o sacarosa (2 %-10 %), buffer citrato o histidina (1 mM-50 mM) y polisorbato 20 u 80 (0.0001 %-0.5 %).

La diferencia entre la composición, definida en la Reivindicación 1 y la composición revelada en el documento D1 consiste en que la composición reclamada presenta una concentración de anticuerpo anti-VEGF mayor a 50 mg/ml. No se evidencia efecto técnico asociado a la concentración de anticuerpo anti-VEGF mayor a 50 mg/ml. Por lo tanto, el problema técnico objetivo se puede formular así: *“Cómo proporcionar una composición farmacéutica que contenga anticuerpos anti-VEGF, alternativa.”*

Sin embargo, el documento D2 divulga composiciones estables que comprenden anticuerpos VEGF en concentraciones entre 10 mg/ml a 250 mg/ml, tampón histidinaacetato (1 mM-1 M), polisorbato 20 u 80 (0.0001 %-1.0 %) y sacarosa o trehalosa (60 mM-1 M). Agrega, que los anticuerpos son susceptibles a la agregación y/o fragmentación y/o a la deaminación y que el buffer, el sacárido y el polisorbato benefician, protegen y estabilizan al anticuerpo evitando la agregación, la fragmentación y la deaminación.

Por lo tanto, cualquier persona medianamente versada en la materia tiene la motivación específica de aumentar por encima de 50 mg/ml la concentración del anticuerpo anti-VEGF presente en la composición revelada en el documento D1, de acuerdo con las enseñanzas del documento D2, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, me permito señalar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde 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. En particular, es importante resaltar que el tampón reclamado únicamente es de citrato, y no de histidina como se reclamaba anteriormente.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, y en respuesta a las objeciones del Examinador relacionadas con la falta de nivel inventivo, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹.

La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no*

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134.

influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto). De acuerdo con lo anterior, en adelante se presenta el análisis a través del método problema-solución de acuerdo con las etapas establecidas por la SIC en su Guía, teniendo en cuenta el alcance de las reivindicaciones y de la materia divulgada por el arte previo citado:

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. El Examinador identifica a D1 como el documento que está más cercano a la Reivindicación 1, así que con el único fin de hacer una comparación directa con las conclusiones a las que llega el Examinador en su análisis, consideraré también a D1 como el arte previo más cercano a la invención.

D1 divulga anticuerpos monoclonales anti-VEGF que comprenden CDRs de anticuerpos monoclonales de conejo diseñados para el diagnóstico y/o tratamiento de desórdenes mediados por VEGF. Los hibridomas, ácidos nucleicos, vectores y células huésped para la expresión de los anticuerpos recombinantes de la invención, métodos para el aislamiento de ellos y el uso de tales anticuerpos en medicina son también divulgados (Resumen, pág., 3). En particular, D1 divulga un anticuerpo estable anti-VEGF de SEQ ID NO: 164 y SEQ ID NO: 87 incorporado en una matriz conformada por trehalosa o sacarosa, buffer histidina-acetato y polisorbato 20 u 80 (Resumen, Págs., 54.55 y Pág. 111, Rv. 53).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con lo señalado por el Examinador, D1 difiere de la composición reivindicada en el presente documento en que este último comprende una concentración de anticuerpo superior a 50 mg/mL, pero tal diferencia no proporciona un efecto inesperado. En consecuencia, la presente invención pretende modificar D1 para proporcionar composiciones alternativas, lo cual es obvio a la luz de D2, considerando que éste enseña composiciones que tienen entre 10 mg/mL-250 mg/mL de un anticuerpo anti-VEGF, 1mM-1M de tampón histidina-acetato. 0.0001 %-1.0 % de polisorbato 20 u 80, y 60 mM-1 M de sacarosa o trehalosa. Además, D2 enseña que los anticuerpos son propensos a la

agregación, fragmentación o desaminación y que el tampón, el sacárido y el polisorbato protegen y estabilizan el anticuerpo de tales fenómenos (párrafos 42-46, 92-97 y 362).

En este sentido, y contrario a lo divulgado por D1, me permito nuevamente manifestar que las composiciones de D1 no corresponden a las mismas aquí reclamadas. Específicamente, esta solicitud se dirige a composiciones que comprenden una alta concentración de anticuerpo, más específicamente más de 50 mg/mL, mientras D1 divulga dosis de administración de un anticuerpo anti-VEGF, siendo evidente que la dosis si bien corresponde a la cantidad de anticuerpo tomada en cualquier momento, difiere del concepto de concentración de un anticuerpo, el cual es la cantidad de dicho anticuerpo en un volumen dado de la formulación.

Además, si bien es cierto que D1 se refiere a los anticuerpos anti-VEGF y, en particular, un anticuerpo que tiene el mismo VH y VL que se menciona en la Reivindicación 1, la única mención de D1 de una composición farmacéutica es una sección denominada "*preparaciones farmacéuticas*" (pág., 48 a 56), en la que se describe que las composiciones de dichos anticuerpos pueden incluir 0,1 mg / ml de un anticuerpo; tampones tales como acetato, succinato, gluconato, histidina, citrato y otros tampones de ácidos orgánicos; azúcares no reductores tales como trehalosa y sacarosa; y tensioactivos tales como polisorbatos (por ejemplo, polisorbato 20, 80, etc.) y poloxámeros (por ejemplo, poloxámero 188) por lo tanto, como correctamente lo notó el Examinador, D1 no divulga composiciones de anti-VEGF con concentraciones de anticuerpos mayores a 50 mg/mL.

Por otro lado, incluso aunque D1 divulga las secuencias VL y VH del anticuerpo de la presente invención, D1 solo enseña éstas en el contexto de las posibles combinaciones entre la secuencia VH 27 y la secuencia VL 7 (páginas 26 y 27). Es decir, las sugerencias de D1 usadas por el Examinador no se refieren al mismo anticuerpo específico de la composición reclamada, sino a una realización posible de 189 posibles anticuerpos diferentes y no enseña una composición preparada con un anticuerpo particular.

Es decir, que contrariamente a las conclusiones que llega el Examinador, D1 ni siquiera enseña una composición y mucho menos que comprenda el anticuerpo particular de la presente invención; D1 solo enseña la posibilidad de administrar los diferentes anticuerpos descritos en una composición farmacéutica. D1 tampoco sugiere excipientes preferidos, por ejemplo, no enseña o sugiere que el polisorbato 80 (o incluso un polisorbato) deba ser el tensioactivo de una composición, tal como se reclama en la presente invención. A su vez, D2 se refiere a composiciones de anticuerpos formuladas en tampón histidina-acetato, particularmente enfocadas sobre anticuerpos anti-HER2 y anti-DR5, tal y como se menciona en el resumen y en los ejemplos. Particularmente, D2 enseña en los párrafos 103 y 376 que el tensioactivo preferido es polisorbato 20. Así, una persona medianamente

versada en la materia podría estar obviamente motivada por D2 a usar polisorbato 20 en lugar de polisorbato 80 en una formulación de anticuerpos.

Consecuentemente, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a desarrollar composiciones con alta concentración de anticuerpos, teniendo la estructura particular mencionada en la Reivindicación 1 de la presente invención, basándose solamente en las enseñanzas de D1 o D2. Particularmente, la persona medianamente versada en la materia no estaría obviamente motivada a (i) preparar una formulación del anticuerpo de la Reivindicación 1 y (ii) usar polisorbato 80 como agente tensioactivo. Además, se entiende que la materia reclamada en la Reivindicación 1 del Capítulo Reivindicatorio Modificado de la presente invención que un tampón de citrato es de particular relevancia para lograr los efectos de la presente invención. En consecuencia, (i) D1 no enseña a emplear el tampón citrato de la invención; y (ii) D2 enseña que se prefiere un tampón de acetato-histidina ya éste muestra estabilidad deseable y efecto protector cuando se combina con sacarido (párrafo 362). Por lo tanto, las enseñanzas de D2 realmente están lejos de la presente invención, e incluso guían directamente a materia completamente diferente de la aquí reclamada.

Contrario a las conclusiones del Examinador, basándonos en las reales enseñanzas de D1 y D2 la persona medianamente versada en la materia debería estar motivada por D1 y D2 a (i) preparar una formulación de diferentes anticuerpos ya sea en estructura o en función (enseñado por D1 y D2), (iii) usar polisorbato 20 como tensioactivo (enseñado por D2) y (iii) usar un tampón de acetato-histidina (enseñado por D2).

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto, me permito nuevamente diferir respetuosamente de la opinión del Examinador en su determinación del efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención.

De hecho, tal y como se explica en la página 2 del Capítulo Descriptivo de la solicitud, formular un anticuerpo no es una tarea fácil dado que el anticuerpo puede tener una vida útil corta y puede perder actividad biológica causada por inestabilidades químicas y físicas durante el almacenamiento, donde se sabe que la agregación, desamidación y oxidación son las causas más comunes de la degradación de anticuerpos. En particular, la agregación puede conducir potencialmente a una mayor respuesta inmune en los pacientes, lo que conduce a preocupaciones de seguridad, por lo tanto, se debe minimizar o prevenir. Además, la formación de partículas en formulaciones bioterapéuticas es también un problema importante de calidad, ya que las partículas en el intervalo de tamaño de decenas de micrómetros a submilimétrico y milímetro pueden ser vistas generalmente por el ojo humano desnudo. Es decir, el material particulado debe estar por debajo de un cierto

límite requerido y cuando la concentración de proteínas (por ejemplo, anticuerpos) se incrementa, la probabilidad de agregados y material particulado también se incrementa. Por lo tanto, no es obvio o incluso recomendable simplemente copiar una formulación del arte previo y esperar que ésta satisfaga los requerimientos para una formulación oftálmica.

Por lo anterior, es importante reconocer que la presente invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa que comprende una alta concentración de anticuerpo anti-VEGF adecuado para inyección oftálmica, que presenta niveles bajos a indetectables de agregación o degradación de anticuerpos, con muy poca o ninguna pérdida de la actividad biológica durante su preparación, transporte y más aún durante largos períodos de almacenamiento, al igual que bajos niveles de partículas sub-visibles, como se muestra en el Capítulo Descriptivo de la solicitud. Esto hace de la presente invención incluso más inventiva.

Adicionalmente, me permito resaltar que la presente invención si cumple con el requerimiento de nivel inventivo, ya que la combinación de elementos aquí reclamada proporciona una composición farmacéutica acuosa que cumple con los requisitos de control de calidad de la presencia de materia particulada (USP <789>), y por lo tanto es verídico que la 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 puede ser usada para fines oftálmicos. Es más, en este punto me permito resaltar que tal y como se explica en la página 23 del Capítulo Descriptivo de la solicitud, dentro del estudio aquí realizado “*se observaron cantidades significativas de partículas sub-visibles a una concentración de 60 mg/mL cuando el anticuerpo 1008 se formuló como una solución isotónica en tampón citrato de 15 mM con polisorbato 20 al 0,001% a pH 6,25. El principal problema con esta formulación inicial fue que la materia particulada excedió los límites regulatorios para soluciones oftálmicas para inyección (estándar de USP <789>), incluso cuando se almacenó a -20 °C.*”, siendo claro que el inventor empleó un esfuerzo intelectual y tecnológico en el desarrollo de la formulación centrado en la inhibición de la formación de partículas sub-visibles para así cumplir con los requisitos de la USP para el contenido, la pureza y la potencia. Por lo tanto, me permito resaltar que lo que sí es evidente de este análisis es que la presente invención **proporciona un efecto sorprendente debido a la estructura de la composición reclamada**, tanto así que es posible formular una composición acuosa que cumpla con los requerimientos del estándar de referencia USP <789> relativos a la presencia de materia particulada.

En resumen, la persona medianamente versada en la materia guiada por la enseñanzas divulgadas en el arte previo citado no habría llegado a la composición de la invención,

como se ha explicado anteriormente, por lo tanto, es inesperado. Lo mismo puede decirse de la estabilidad relacionada con la agregación de los anticuerpos en cuyo caso, también es sorprendente ya que nada en el arte previo proporciona ningún indicio sobre la estabilidad del anticuerpo particular en altas concentraciones con los excipientes particulares y su estructura particular.

Así las cosas, y 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 documentos². Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo químico/farmacéutico tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**³.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁴. Adicionalmente, de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (MAP) “se debe definir el problema **sin incluir elementos de la solución**, porque entonces la solución sería evidente⁵” (énfasis fuera del texto).

Dado que el Examinador no consideró todos los efectos técnicos logrados por la composición reclamada, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “Cómo proporcionar una composición farmacéutica que contenga anticuerpos anti-VEGF, alternativa.”

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: ¿Cómo proporcionar una composición farmacéutica para uso oftálmico que contenga anticuerpos anti-VEGF evitando la agregación de los anticuerpos?

² Comunidad Andina de Naciones, *Óp. cit.*, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

³ *Ibíd.*, Sección 10.8.1.

⁴ *Ibíd.*

⁵ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, sección 10.2.1

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?*”⁶ (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Además, el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención fue posible de alcanzar, como claramente fue posible puesto que las composiciones reivindicadas de hecho existen. La aplicación del estándar “*posible de alcanzar*” haría a todas las invenciones no patentables y que el sistema de patentes sea inviable. Del mismo modo, los criterios no pueden implicar la cuestión de si las técnicas de investigación son comunes u obvias, sino más bien si el tema reivindicado específico podría haberse derivado evidentemente del estado de la técnica (sin necesidad de investigación).

En el presente caso, el análisis del nivel inventivo no debe basarse solo en si una persona medianamente versada en la materia podría obtener las composiciones reivindicadas, sino en si dicho experto obtendría de forma clara e inequívoca las composiciones citadas con todas las características esenciales citadas en la Reivindicación 1 motivado por D1 y D2.

En este punto, el Examinador resalta que D2 divulga composiciones estables que comprenden anticuerpos VEFG, tampón histidina, polisorbato 20 u 80 y sacarosa o trehalosa. Agrega, que los anticuerpos son susceptibles a la agregación y/o fragmentación y/o a la deaminación y que el buffer histidina, el sacárido y el polisorbato benefician, protegen y estabilizan al anticuerpo evitando la agregación, la fragmentación y la deaminación (Pág. 40, Párrs. [0042-0046], Pág. 42, Párrs. [0092-0097], Pág. 67, Párr. [0362] y Pág. 126, Rvs. 1-27).

Sin embargo, me permito nuevamente resaltar que D2 se refiere realmente a composiciones de anticuerpos formuladas en tampón histidina-acetato, particularmente enfocadas sobre

⁶ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5.1, páginas 13-134

anticuerpos anti-HER2 y anti-DR5. Por lo tanto, contrario a la observación del Examinador, D2 no se refiere a una composición que comprende un anticuerpo anti-VEGF tal y como se reclama en la presente invención. Sin embargo, el Examinador no explica por qué una persona medianamente versada en la materia incluso consideraría aumentar la concentración de un anticuerpo particular en una composición cuando tales composiciones ni siquiera se describen en el arte previo. La justificación del Examinador se basa en el hecho de que D1 de hecho enseña una composición de un anticuerpo particular, y que el experto en la materia buscará aumentar la concentración ya descrita usando las enseñanzas de D2. Sin embargo, no hay una composición particular en D1 para comenzar, y las composiciones de D2 utilizan anticuerpos estructuralmente diferentes de los descritos en D1.

Por lo tanto, es evidente que a partir de las enseñanzas divulgadas en D2, la persona medianamente versada en la materia no hubiese podido predecir de manera sencilla los efectos técnicos de la composición reclamada en la presente invención tal como señala el Examinador. Sobre todo, teniendo presente que las características estructurales de los anticuerpos considerados son claramente muy diferentes y eso implica necesariamente que su comportamiento frente a diferentes composiciones farmacéuticas deberá ser completamente diferente.

Así, con base en las enseñanzas de D1 y D2, una persona medianamente versada en la materia no habría podido derivar la composición de la presente invención de manera obvia y evidente, ni predecir con alguna expectativa los efectos sorprendentes que esta proporciona. Ninguno de D1 o D2, solos o en combinación, contiene motivaciones suficientes para predecir el efecto que tendría una composición farmacéutica acuosa que comprende (ii) sacarosa o trehalosa, (iii) un tampón de citrato, y (iv) polisorbato 80 como un tensioactivo sobre el comportamiento de un anticuerpo anti-VEGF como el de la presente invención.

ii) Salta a la vista que en el momento de la realización del examen de fondo, el Examinador no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto a la evaluación del nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia las composiciones aquí reclamadas, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quien concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a la

composición farmacéutica acuosa de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “análisis hindsight” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...(La SIC) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, el Examinador no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que los documentos citados no mencionan el efecto sobre la estabilidad de los anticuerpos anti VEGF frente a la agregación a altas concentraciones en la composición particular aquí reclamada.

Teniendo en cuenta lo anterior, en este punto vale la pena señalar que el MAP establece que 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 documentos⁸. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características **estructurales inesperadas** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁹. Por tales razones, **nada** en el arte previo sugiere ni enseña la materia de la presente invención, por lo que ésta reviste nivel inventivo sobre el arte previo citado. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte

⁷ Ibídem.

⁸ Ibídem.

⁹ Ibídem.

inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían* (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”¹⁰ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, una persona medianamente versada en la materia no habría obtenido la composición de la invención basándose en las enseñanzas del arte previo, ni esperaría razonablemente los resultados de estabilidad a altas concentraciones proporcionados por dicha composición. Asimismo, tanto la composición como sus resultados son impredecibles basándose en las enseñanzas del arte previo.

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. Así, la persona medianamente versada en la materia **no habría encontrado sugerencia o motivación alguna** que la condujera directamente a desarrollar la composición farmacéutica acuosa aquí reclamada. Por lo tanto, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado.

3. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Comprobante de pago correspondiente a la Tasa de examen adicional.
- Pago por una (1) reivindicación adicional.

¹⁰ Superintendencia de Industria y comercio, *óp. cit.*, sección 2.13.2