

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

RESPUESTA AL OFICIO No. 856, NOTIFICADO EL 29 DE ENERO DE 2021
(SEGUNDO 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 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 el 31 de diciembre de 2018, en respuesta al primer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se agrega el término “*oftálmica*” en el preámbulo de la Reivindicación 1 y en sus dependientes, para definir que se reclama particularmente una composición

farmacéutica oftálmica acuosa, lo cual encuentra soporte en las líneas 5 a 7 de la página 6 del Capítulo Descriptivo;

- se limita la Reivindicación 1 definiendo que el número máximo de partículas ≥ 10 μm de diámetro en la composición farmacéutica oftálmica acuosa es 50 por mL, lo que encuentra soporte en las líneas 16 a 18 de la página 5 del Capítulo Descriptivo;
- se agrega la SEQ ID NO: 4 entre las posibles secuencias de anticuerpo de las Reivindicaciones 4, 6 y 8, lo que encuentra soporte en el tercer párrafo de la página 9 del Capítulo Descriptivo.

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. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia reclamada originalmente.

2- a- El Despacho señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos WO2009155724 (D1), WO2014160490 (D3) y US2011226650 (D4).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti VEGF caracterizado por la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 164 (correspondiente a la SEQ ID NO: 1 de la solicitud) y por la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 87 (correspondiente a la SEQ ID NO: 2 de la solicitud), donde esta composición comprende sacarosa o trehalosa, un buffer de citrato o de histidina y polisorbato.

El Despacho afirma que la diferencia entre la composición de la Reivindicación 1, y D1 consiste en que el anticuerpo anti VEGF se encuentra en concentración mayor a 50mg/mL. Por tanto, el Despacho considera que el efecto técnico asociado a esa diferencia, corresponde a que las composiciones que comprenden valores altos de concentración de anticuerpo anti VEGF (>50mg/ml) son estables hasta por 6 meses a 25°C, evidenciado mediante la no formación de partículas mediante determinación MFI, así como por el porcentaje de degradación menor al 90% determinado por los ensayos cromatográficos SEC e IEX.

Así las cosas, de acuerdo con el Despacho, el problema técnico que pretende resolver la presente invención es: *“¿Cómo modificar la composición divulgada en el documento D1, para obtener composiciones farmacéuticas de un anticuerpo anti VEGF que sea estable a altas concentraciones del mismo?”*

Sin embargo, el Despacho afirma que D3 divulga composiciones que comprenden bevacizumab (un anticuerpo anti VEGF), trehalosa, un buffer de fosfato (pH 6.2) y polisorbato, en donde la concentración de bevacizumab oscila entre 25mg/ml y 100mg/ml, en donde esta composición es estable durante 24 meses a -20°C.

De manera similar, D4 divulga composiciones líquidas que comprenden un anticuerpo anti VEGF, trehalosa, un agente amortiguador (fosfato, histidina o arginina) y polisorbato, en donde la concentración del anticuerpo varía entre 20mg/ml y 200mg/ml, teniendo dentro de las opciones preferentes las concentraciones de 50mg/ml, 100mg/ml, 125mg/ml, 150mg/ml y 175mg/ml, en donde las composiciones con estos valores de concentración son estables por 4 semanas a 40°C.

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas D1, incluyendo el anticuerpo anti VEGF en concentración entre 25mg/ml y 100mg/ml para obtener las composiciones estables sugeridas en D3; o el anticuerpo anti VEGF en concentración entre 20mg/ml y 200mg/ml para obtener las composiciones estables sugeridas en D4, para así llegar de manera directa al objeto de la Reivindicación 1, 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 oftálmica 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 donde el número máximo de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ de diámetro en la composición farmacéutica oftálmica acuosa es 50 por mL.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, 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 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).

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

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente D1 de forma general hace referencia a anticuerpos monoclonales anti-VEGF, que comprenden CDRs de anticuerpos monoclonales de conejo diseñados para el diagnóstico y/o tratamiento de desórdenes mediados por VEGF. D1 también menciona 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. Uno de los anticuerpos descritos tiene los mismos cadena pesada variable (VH) y cadena ligera variable (VL) que se enumeran en la Reivindicación 1 (SEQ ID NO: 164 y SEQ ID NO: 87). Adicionalmente, D1 hace mención de una formulación que comprende el anticuerpo antes mencionado, en donde dicha formulación puede administrarse intraocularmente. Sumado a lo anterior, D1 divulga las secuencias VL y VH del anticuerpo de la presente invención en el contexto de las posibles combinaciones entre la secuencia VH 27 y la secuencia VL 7 (páginas 26 y 27). En otras palabras, el anticuerpo mencionado por D1 no se refiere al mismo anticuerpo específico de la composición reclamada, sino a una realización posible de 189 posibles anticuerpos diferentes.

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

El Despacho señala que la diferencia entre D1 y la composición reclamada en la presente solicitud, corresponde a que en esta última la concentración de anticuerpo es superior a 50 mg/mL. Sin embargo, adicionalmente la materia reclamada en la Reivindicación 1 ahora define claramente que el número máximo de partículas $\geq 10 \mu\text{m}$ es 50 por mL, lo cual es una característica esencial estructural de la composición reclamada, que no se encuentra

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.

divulgada o siquiera sugerida en las enseñanzas de D1, en donde no se hace ninguna mención sobre el número de partículas de un tamaño de partícula determinado que es permisible.

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

En este punto, me permito diferir respetuosamente de la opinión del Despacho cuando afirma que no hay un efecto técnico asociado a las diferencias entre D1 y la presente invención.

Particularmente y como se explica en las páginas 2 y 3 del Capítulo Descriptivo de la solicitud, aun cuando los métodos para producir formulaciones con alta concentración de anticuerpos son conocidos en el arte, no existe una aproximación universal que permita superar el impacto impredecible de la tendencia a la agregación de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo o de su degradación en presencia de diferentes excipientes farmacéuticos, soluciones amortiguadoras, etc. 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. Más aun, elaborar una formulación oftálmica con una alta concentración de proteínas (anticuerpos en el presente caso) que contenga un nivel aceptable de partículas sub-visibles constituye un reto y no es previsible de manera alguna.

En particular, las composiciones adecuadas para uso oftálmico, como la que ahora se reclama en la Reivindicación 1, están sujetas a ciertas regulaciones y parámetros que requieren un número mínimo de partículas que tienen ciertos diámetros. Particularmente el capítulo General de la USP <789>, establece que el número máximo de partículas que tienen un diámetro $\geq 10 \mu\text{m}$ es 50 por ml en una composición oftálmica, tal y como se define en la presente solicitud, con lo cual la composición reclamada es apta para ser utilizada como inyección oftálmica.

Por lo anterior, es importante señalar que las diferencias entre la presente solicitud y D1 claramente le confieren a la composición efectos técnicos como niveles bajos a indetectables de agregación o degradación de anticuerpos que se evidencian en cuanto al número máximo de partículas que tienen un diámetro $\geq 10 \mu\text{m}$ es 50 por ml, con muy poca o ninguna pérdida de la actividad biológica durante su preparación, transporte y almacenamiento, al igual que bajos niveles de partículas sub-visibles, lo cual además está

en total concordancia con los requisitos exigidos para las composiciones oftálmicas y, en el presente caso, permite que la composición sea adecuada para inyección oftálmica.

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?”.²

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente, por lo que respetuosamente considero que el problema técnico debería ser formulado como: “¿Cómo proporcionar composiciones farmacéuticas oftálmicas acuosas de un anticuerpo anti VEGF que tenga niveles bajos a indetectables de agregación o degradación del anticuerpo, sean estables durante su preparación, transporte y almacenamiento y sean apropiadas para inyección oftálmica.?”

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.

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?”² (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.

² Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5.1, páginas 13-134

En este punto, el Despacho considera que D3 y D4 proporcionan los elementos faltantes de D1 para obtener de manera obvia la presente invención. D3 hace referencia a formulaciones farmacéuticas acuosas que comprenden un anticuerpo monoclonal, trehalosa, polisorbato 20 y un tampón de fosfato de sodio, donde el anticuerpo es un anticuerpo anti-CD20 o anti-VEGF, y donde la formulación tiene un pH de aproximadamente 5,5 a 7,0. Por su parte, D4 describe una formulación farmacéutica acuosa estable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo, trehalosa, polisorbato 20, en un tampón de acetato de arginina, pH 4,0 a 6,0, en el que dicho anticuerpo es un anticuerpo anti-VEGF.

Así las cosas, aunque D3 y D4 hacen referencia a anticuerpos anti-VEGF, ninguno de dichos documentos describe composiciones con el anticuerpo particular de la presente invención con sus características técnicas, y adicionalmente, los tensioactivos y los tampones empleados en dichos documentos son diferentes a los empleados en la composición de la Reivindicación 1.

Así mismo, es importante destacar que D3 y D4 no deberían ser considerados relevantes para el estudio del nivel inventivo de la presente solicitud dado que no se relacionan de manera alguna con formulaciones oftálmicas y por lo tanto no podrían enseñar o siquiera sugerir formulaciones con las limitaciones ahora reclamadas en la Reivindicación 1. En particular, en el párrafo [0017] de D3 se señala que *“En algunas realizaciones, la formulación es para la administración a un sujeto. En algunas realizaciones, la formulación es para administración intravenosa (IV), subcutánea (SQ) o intramuscular (IM)”* (mi traducción), mientras que en el párrafo [0117] de D4 se señala que *“La formulación se administra a un mamífero que necesita tratamiento con el anticuerpo, preferiblemente un ser humano, de acuerdo con métodos conocidos, como la administración intravenosa en forma de bolo o por infusión continua durante un período de tiempo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intracerebroespinal, subcutánea, intraarticular, intrasinovial, intratecal, oral, tópica o por inhalación. En una realización, la formulación se administra al mamífero mediante administración intravenosa. Para tales fines, la formulación puede inyectarse usando una jeringa o una línea intravenosa, por ejemplo. En una realización, la formulación se administra al mamífero mediante administración subcutánea.”* (mi traducción). En consecuencia, contrario a las afirmaciones del Despacho, los documentos citados fallan en enseñar o siquiera sugerir composiciones que comprenden **una alta concentración del anticuerpo** y que sean adecuadas como **composiciones oftálmicas**. Desarrollar una formulación adecuada, particularmente una con una proteína y que además cumpla con el máximo permitido de partículas para una formulación oftálmica es una tarea difícil y no obvia. En el presente

caso es claro que la combinación específica de componentes de la formulación tal como se reclama en la Reivindicación 1 no está enseñada en los documentos citados por el Despacho.

iii) 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 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 documentos**³, lo cual, como se ha demostrado anteriormente, no sucede en el presente caso. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (farmacia) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o cuando presenta un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁴, como ocurre con la presente invención. En el presente caso, la composición farmacéutica oftálmica acuosa de la presente invención no podría ser predicha con base en los documentos citados ya que las características estructurales y técnicas de la misma, no se encuentran sugeridas en las enseñanzas del arte previo citado, y sus efectos resultantes no podrían haberse esperado con alguna expectativa de éxito a partir de dicho arte previo. Por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo citado.

iv) Por otra parte, 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 de nivel inventivo no pueden implicar la cuestión de si las técnicas de investigación son comunes u obvias, sino más bien si la materia reivindicada se habría derivado evidentemente del estado de la técnica (**sin necesidad de investigación adicional**).

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 **las obtendría** de forma clara e inequívoca motivado por las enseñanzas de D1, D3 y D4.

³ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁴ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.8.1

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo la composición aquí reclamada, es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

v) 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, D3 o D4. Así, la persona medianamente versada en la materia **no habría encontrado sugerencia o motivación alguna** que la condujera directamente a desarrollar la composición farmacéutica oftálmica acuosa aquí reclamada. Por lo tanto, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado.

3. Finalmente, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia (AU 2015342815 y AU2018274882), Estados Unidos (US 10,689,438), Gran Canaria (GC0011035), Indonesia (IDP0069548), Japón (JP 6667519), Nueva Zelanda (NZ730821) y se ha recibido intención de concesión en Filipinas (Solicitud No. 1-2017-500844) e Israel (Appl . No. 251642).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones;
- Recibo de pago por examen adicional.