



SEÑOR
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 11-179-041

TÍTULO SOLICITADO: MÉTODO PARA PRODUCIR UNA PREPARACIÓN ALTAMENTE CONCENTRADA DE INMUNOGLOBULINA DE USO SUBCUTANEO.

PUBLICACIÓN: Gaceta 648 de 16 de Julio de 2012, N° de publicación 954.

PRIORIDAD: US 61/181.606 de 27/05/2009.

SOLICITANTE: BAXTER INTERNATIONAL, INC.
BAXTER HEALTHCARE S.A.

APODERADO: LUZ CLEMENCIA SUAREZ DE PAEZ

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en el trámite de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión sobre la solicitud colombiana **11-179-041**, referida a nuevas cláusulas reivindicatorias de un método para preparar una composición de inmunoglobulina G concentrada, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad aplicables, y no merece, por ello, recibir el beneficio patentario.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Con el propósito de reiterar que la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, y tal como se demostró en una intervención de nuestra parte por un primer cambio de capítulo reivindicatorio en 10/07/2013, me permito en esta oportunidad, plantear los siguientes argumentos adicionales, contra el nuevo capítulo reivindicatorio.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio presentada el 25 de julio de 2014, corresponde a un cambio de forma, únicamente en expresiones menores, que por esa condición, una vez más, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia tanto de novedad como de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas a lo largo de todo el trámite, en relación con el proceso de concentración de la solución de anticuerpos, descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

Se observa que dichas objeciones persisten por cuanto el método involucra únicamente una yuxtaposición de procesos unitarios conocidos y empleados rutinariamente para concentración de proteínas y en especial inmunoglobulinas como la presente solicitud.

En efecto, el solicitante ha iniciado su argumentación desestimando las objeciones realizadas al nivel inventivo sobre la base de los documentos WO2005/073252 y EP 0363896 B1 así:

El solicitante menciona con relación a las objeciones realizadas por el señor Examinador que los documentos D1 y D2 no afectan el nivel inventivo de la reivindicación 1, individualmente o en combinación, por lo menos porque las referencias no enseñan todos los pasos recitados en la presente reivindicación 1; específicamente, ni D1 ni D2 enseña o sugiere los pasos E a H de la reivindicación 1.

Es importante mencionar que las nuevas reivindicaciones solo se han modificado cambiando el término "para" con "hasta" y por lo tanto continúan incumpliendo con los requisitos de claridad debido a que el solicitante no ha definido las condiciones del método o los pasos específicos del mismo bajo los cuales se obtiene la composición deseada. El capítulo reivindicatorio modificado continua siendo impreciso, poco claro, faltante de concisión y sin soporte para todas las inmunoglobulinas ya que se reclama de la siguiente forma:

1. *"Un método para preparar una composición de inmunoglobulina G (IgG) concentrada, que comprende los pasos de:*

A) concentrar una primera solución que comprende IgG hasta obtener una concentración de proteínas de 2% a 10% (p/v) por ultrafiltración, usando un primer sistema de ultra-/diafiltración que comprende una primera membrana de ultrafiltración, formando de esta manera un primer concentrado de IgG;

B) diafiltrar el primer concentrado de IgG contra un amortiguador de diafiltración usando el primer sistema de ultra-/diafiltración que comprende la primera membrana de ultrafiltración, formando de esta manera un primer diafiltrado de IgG;

C) concentrar el primer diafiltrado de IgG para obtener una concentración de proteínas de más de 20% (p/v) por ultrafiltración usando el primer sistema de ultra-/diafiltración que comprende la primera membrana de ultrafiltración, formando de esta manera un segundo concentrado de IgG;

D) Recoger el segundo concentrado de IgG del primer sistema de ultra-/diafiltración;

E) Lavar la primera membrana de ultrafiltración recirculando un amortiguador de post-lavado a través del primer sistema de ultra-/diafiltración en donde el primer sistema de ultra-/diafiltración se lava con un volumen de amortiguador de post-lavado equivalente a por lo menos el doble del volumen muerto del primer sistema de ultra-/diafiltración formando de esta manera una primera solución de IgG post-lavado;

F) Transferir la primera solución de IgG post-lavado del primer sistema de ultra-/diafiltración a un segundo sistema de ultra-/diafiltración que comprende una segunda membrana de ultrafiltración en donde el área de superficie de la segunda membrana de ultrafiltración es menor que el área de superficie de la primera membrana de ultrafiltración;

G) Concentrar la primera solución de IgG post-lavado para obtener una concentración de proteínas de más de 20% (p/v) por ultrafiltración usando el segundo sistema de ultra-/diafiltración que comprende una segunda membrana de ultra-/diafiltración, formando de esta manera un tercer concentrado de IgG; y

H) Combinar el tercer concentrado de IgG del segundo sistema de ultra-/diafiltración con el segundo concentrado de IgG, formando de esta manera una composición de IgG concentrada.

Dichas reivindicaciones incluyen entonces como características la obtención de procesos de filtración ultra-/diafiltración, recirculación y concentración de soluciones con las características finales de la solución necesaria.

De esta forma, la estructura del proceso no se define por medio de características propias del proceso sino por resultados de cada operación unitaria como la concentración de proteína o Inmunoglobulina IgG a la salida de cada subproceso. Toda la metodología se caracteriza mediante resultados a alcanzar y no mediante la definición técnica de sus propiedades, componentes, condiciones de operación, soluciones adicionadas, etc. Así, no existe una característica estructural que logre reunir todo el proceso mencionado en un único concepto, por lo que la solicitud no brinda un efecto sinérgico, sino que únicamente incluye la adición de pequeños procesos a un proceso macro de concentración y filtración de IgG, común en la técnica, y que no incluye ninguna definición estructural novedosa como tal.

Además de lo anterior, el proceso de obtención de la inmunoglobulina G, no es reproducible para cualquier IgG, ya que no todas presentan la misma longitud, masa, o carga con lo que no existe sustento para reclamar el método, de forma común a todas las inmunoglobulinas y que permita concentrar de la misma forma, una solución con las mismas características de concentración, obtenible por los métodos incluidos en las reivindicaciones, con el agravante de que no se incluyen características estructurales que los definan. Por tal razón, no es posible además, argumentar un efecto común, sorprendente o ventajoso, específico del método o para la solución resultante del mismo.

En otras palabras, cada inmunoglobulina susceptible a ser incluida en el método reivindicado, presentaría unas condiciones específicas para su tratamiento y concentración en una solución independientemente de las demás, por lo que sus efectos no son equiparables o extrapolables y sus características serían completamente diferentes.

Resumiendo, existen de la reivindicación principal las siguientes objeciones:

1. No se define mediante características técnicas, o condiciones del proceso.
2. Generaliza a cualquier IgG, lo cual no es razonable
3. Define el método a través de resultados a alcanzar como la concentración a la salida de cada proceso.
4. El proceso es el resultado de los subprocesos en serie y no implica un efecto diferente o sinérgico al rutinario en la técnica de filtración, concentración y en general, purificación de proteínas.

Por otra parte, el versado en la materia técnica observará que, de acuerdo al caso particular al que se enfrente, será necesario emplear diferentes condiciones y usos de la técnica para obtener los resultados de la solicitud según el proceso -no revelado en sus componentes esenciales- y sin embargo, el cual es susceptible a ser modificado en protocolos rutinarios en separación y purificación de proteínas según corresponda.

Así pues, es claro que la selección de procesos de filtración y separación de IgG de donde se obtienen las soluciones concentradas de IgG obedecen a una mera selección de diferentes procesos básicos alternativos de filtración, diafiltración y ultra-/diafiltración, que en su concepto básico realizan la misma función, que se unen para sumar al proceso de concentrar la solución. Dicha unión de procesos unitarios, no es útil siquiera para demostrar nivel inventivo ya que la suma de sus partes no ejerce efectos sorprendentes sobre aquellos del estado de la técnica como se ha visto en los documentos citados por los opositores.

Por otra parte, continúan existiendo objeciones a la claridad de las nuevas reivindicaciones dado que el método reclamado es altamente impreciso, definido erróneamente por resultados a alcanzar, y con una cobertura hacia todo tipo de

inmunoglobulinas G, las cuales no presentan pleno soporte en las ventajas o descripción de los criterios para ser reclamadas de tal forma.

Con respecto a los argumentos del solicitante hacia la oposición presentada

Menciona el solicitante que: *“el documento D1 (EP 0363896) no destruye el nivel inventivo de la reivindicación 1 porque D1 es señalado por separar una proteína de interés a partir de una mezcla de proteínas, en lugar de ser usado para la concentración de una proteína IgG...”* y continúa *“... En consecuencia, el documento D1 no enseña la concentración de la proteína de interés dos veces, como se requiere en los pasos (A) y (C) de la presente reivindicación 1”*.

Adiciona el solicitante que *“el documento D1 no sugiere el lavado del sistema de ultrafiltración con un buffer de post lavado, como se especifica en el paso (E) de la reivindicación 1, y además la concentración de la solución de post lavado en un segundo sistema de ultrafiltración que tiene una membrana con un área superficial más pequeña, como se especifica en el paso (F) de la reivindicación 1. De hecho, el documento D1 no sugiere el uso de dos sistemas de ultrafiltración diferentes, como se especifica en la reivindicación 1”*.

Sobre estos argumentos, se aclara que los pasos incluidos y que alega el solicitante, obedecen como tal a procesos de lavado, recirculado y aumento de eficiencia conocidos en materia de ingeniería y ciencias básicas, en concentración de productos en soluciones -ya sea biológicas o químicas- y que la selección propia de los elementos del proceso únicamente se definen a través de los requisitos de entrada y salida de las operaciones unitarias y a las operaciones generales, las cuales pueden ser optimizadas de forma regular en la técnica sin que esto tenga que ver con un invento o un salto cuantitativo en la técnica.

Es por tal razón, que la carencia de claridad es notoria para la reivindicación del proceso, dado que siendo un proceso general, debería contar con unas características de entrada de productos y soluciones, unas condiciones de operación y unas condiciones específicas a la salida tanto de cada operación unitaria como del proceso general.

En vista de que nada de lo anterior ocurre, sino que simplemente se adicionan pasos a la línea de producción, los cuales además de ser conocidos, no están especificados, es necesario recordar que la obviedad en tema de patentes no es superada por la adición de operaciones a una línea de producción o a un método, sino al efecto sorprendente que pueda ejercer sobre el proceso.

Indica el solicitante por otra parte que *“el documento D2 (WO 2005/073252) revela una primera ultrafiltración y diafiltración estándar seguida por una segunda ultrafiltración; sin embargo, este documento no revela un post lavado del primer sistema o posterior concentración del mismo para volver a añadir al concentrado inicial, mucho menos usando los elementos ahora reivindicados en la solicitud de patente”*.

Para responder a este argumento, y tal como se había observado anteriormente, la composición resultante del proceso no es novedosa y el método para llegar a ella, implica únicamente alternativas evidentes para un técnico versado en purificación de proteínas y concentración de inmunoglobulinas. En conexión con lo anterior, se observó que la anterioridad presenta composiciones que contienen 5 a 20% de IgG en una pureza de inmunoglobulina en el producto final de 95% y preferiblemente más del 98, lo cual deja ver la calidad y eficiencia del proceso divulgado anteriormente. El siguiente fragmento corresponde a la página 9 de la anterioridad D2 citada:

The aqueous solution subjected to virus-removal filtration preferably contains about 1 to 25 g/l of immunoglobulin, such as IgG or IgA. The immunoglobulin solution has a purity of more than 95 %, preferably more than 98 %. The pH of the solution is preferably in the range of 4.2 to 5.0 in particular about 4.2 to 4.8. Unexpectedly, it was found that filtrate flux and immunoglobulin throughput were clearly increased when pH of the

Los pasos para obtener las soluciones de inmunoglobulina también son llevados a cabo por diferentes mecanismos como filtración, diafiltración, concentración, entre otros, según los cuales se obtiene la concentración deseada tal como se observa a continuación (página 12):

15

Surprisingly, the immunoglobulin solution can be highly concentrated without precipitation of immunoglobulin. Thus, we have been able to prepare clear solutions containing up to 20 to 25 % immunoglobulin. Such solutions provide additional advantages in connection with, e.g., subcutaneous administration of immunoglobulin.

20

Estas condiciones corresponden a las características mencionadas por el método reivindicado que, a pesar de ser carente de claridad, determina la concentración final de inmunoglobulina (mayor de 20%) empleando para tal fin los diferentes procesos que, en los ejemplos de la anterioridad citada son divulgados en la técnica tal como se observa a continuación (ejemplo 1, página 14 de WO 2005/073252):

35 °C with a pressure of 3.5 bar. Protein concentration was about 8 g/l and a load of about 25 10 kg IgG/m² filter area was used. The solution was filtered in about 6 hours with an IgG yield of about 98 - 100%. The solution was concentrated by ultrafiltration, diafiltered with water for injection to remove polyethylene glycol, and finally concentrated. The concentrated solution was formulated to a 10 % IgG solution, pH to 4.4, containing 0.2 M glycine. Another 15 % IgG formulation, pH to 5.2, containing 0.2 M trehalose was also 30 prepared. The formulated solutions were sterile filtered into final containers.

Es claro que la anterioridad hace uso de los procesos de ultrafiltración, diafiltración y concentración de inmunoglobulinas, los cuales son de uso corriente en el estado de la técnica, logrando los mismos o mejores resultados en obtención de soluciones concentradas y empleando pasos análogos en el proceso de producción de la solicitud en trámite.

Menciona sin embargo, sobre esto el solicitante que *"la reivindicación 1 fue caracterizada de manera incorrecta ya que tiene tres pasos: 1) concentrar una solución de IgG hasta obtener una concentración de 2%-10% por ultrafiltración, repetir tres veces; 2) diafiltrar el concentrado de IgG, repetir tres veces; y 3) combinar el ultrafiltrado con el diafiltrado."*

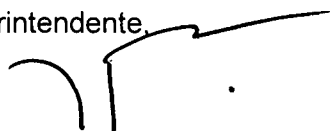
Con relación a lo anterior, es importante mencionar que aunque las diferencias puedan comprender características particulares en la aplicación de los métodos científicos, esto no quiere decir que el efecto técnico sea sorprendente o ventajoso, más que para llegar al

resultado evidente que cualquier técnico versado en la materia debería desarrollar. Así pues, es importante también observar que la solicitud, en lugar de lograr ventajas en cuanto a facilidades y simplicidad de métodos, presenta un método con muchos más pasos, más reactivos y uso de componentes, que el presentado por las anterioridades que con menos recursos, lograban los mismos efectos, e incluso mejores.

En conclusión, no se evidencian diferencias técnicas sustanciales en los métodos de aplicación rutinarios empleados para obtener soluciones de inmunoglobulinas ya conocidas de los documentos, y aunque las características específicas del proceso puedan variar, los efectos técnicos alcanzados por dichos procesos, tampoco sorprenden al técnico medio versado en la materia en la medida en que los resultados del proceso y las estandarizaciones en materia de separación de inmunoglobulinas, son habituales en la técnica.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén

T.P. 44655 del C. S de la J.