

HUMBERTO RUBIO & CIA.

ABOGADOS

Cra. 7 # 74 – 64 Oficina 506
Tel: (571) 3132408 – 3132423 - 3132410 - 3131759
Fax: (571) 3131647 - 3132367
E-mail: mail@rubiolawyers.com
Apartado Aéreo 21848
Bogota, D.C. -Colombia

Doctor

Jefe División de Nuevas Creaciones

José Luis SALAZAR LOPEZ

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-063336-A-00003-0000

Fecha: 2012-12-10 13:24:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

REF: Expediente No. 07-063336-A
Patente de Invención: "METODOS PARA LA PRODUCCION DE
ANSAMITOCINAS"
Fase Nacional: PCT/US2005/044783
Clasificación Int.: C12P 17/18; A61K 39/395, 39/40; C12P
17/14
Titular: IMMUNOGEN, INC.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO

OFICIO No.15842 NOTIFICADO POR ESTADO DE 11 DE SEPTIEMBRE DE 2012.

HUMBERTO RUBIO CAMACHO, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 17'192.062 de Bogotá, abogado graduado portador de la Tarjeta Profesional No. 50.007 expedida por el Consejo Superior de la Judicatura, actuando en carácter de Apoderado de IMMUNOGEN, INC, domiciliado en 830 Winter Street, Waltham, Massachusetts, Estados Unidos de America; encontrándome dentro de la debida oportunidad procesal para dar respuesta al auto proferido por su Despacho, mediante Oficio No. 15842, notificado por fijación en lista de 11 de septiembre de 2012, y cuya prorroga de términos fue presentada mediante escrito presentado ante su Despacho el 3 de diciembre de 2012, me permito:

Manifestar:

I.- En el informe emitido sobre la presente invención, se han formulado las objeciones que a continuación resumimos:

a.- De las Reivindicaciones:

- Se plantea que las reivindicaciones 1 y 33 no son concisas ya que utilizan la expresión “un microorganismo productor de ansamitocina”, “un solvente inmiscible en agua no aromático”, “un solvente orgánico” y “tratar el medio de cultivo “, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se sugiere definir de manera inequívoca cada uno de los componentes anteriormente nombrados, teniendo en cuenta las realizaciones preferidas divulgadas en la descripción y para la expresión “tratar el medio de cultivo”, se sugiere especificar las condiciones en que se lleva a cabo este paso el proceso.

b.- Análisis de Patentabilidad:

- Estado de la Técnica Relevante

Los siguientes documentos del estado de la técnica se consideraron relevantes para la patentabilidad de la presente invención.

Item	Documento	Titulo	Fecha de Publicacion
D1	US2002015984	Methods for ansamitocin production	7/febrero/2002
D2	US4361650	Fermentation process of preparing demethyl maytansinoids	30/noviembre/1982

- Análisis del Nivel Inventivo (Art. 18, D486):

El documento D1 divulga un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de:

- i) cultivar un microorganismo productor de ansamitocina en un medio de cultivo líquido;
- ii) extraer ansamitocinas a partir del medio de cultivo con un solvente hidrocarburo aromático;
- iii) concentrar las ansamitocinas extraídas; y
- iv) purificar las ansamitocinas por medio de cristalización.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el proceso de D1 consiste en que la presente solicitud utiliza un solvente no aromático para la extracción de ansamitocinas en la etapa 2.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al proceso reclamado en esta solicitud porque no parece presentar un mayor rendimiento en la obtención de ansamitocinas purificadas según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de un proceso para preparar ansamitocinas purificadas alternativo al ya conocido en D1.

Teniendo en cuenta que D1 ya divulgaba un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de:

- i) cultivar un microorganismo productor de ansamttocina en un medio de cultivo líquido;
- ii) extraer ansamitocinas a partir del medio de cultivo con un solvente hidrocarburo aromático;
- iii) concentrar las ansamitocinas extraídas; y
- iv) purificar las ansamitocinas por medio de cristalización,

y que el documento D2 enseña un proceso para preparar ansamitocinas purificadas en el que si en la etapa de extracción de ansamitocinas a partir del medio de cultivo se considera la diferencia de solubilidad, se puede utilizar un solvente orgánico inmiscible en agua como ésteres de ácidos grasos, hidrocarburos halogenados, cetonas, entre otros, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, utilizar otros solventes inmiscibles en agua, del tipo no aromático, para obtener un proceso alternativo para preparar ansamitocinas purificadas.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 2 y sus dependientes 3 - 33, es obvia y no tiene nivel inventivo.

c.- Conclusiones

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados de la siguiente manera:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 2002015984	1 - 33	Nive! Inventivo

D2	US 4,361,650	1-33	Nivel Inventivo
----	--------------	------	-----------------

II.- En contestación a las observaciones anteriores, manifestamos lo siguiente:

Acompañamos a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones (1-32), todas las cuales están sustentadas en el contenido de la solicitud originalmente presentada. En el nuevo juego reivindicatorio, la reivindicación 33 ha sido eliminada.

Con esta enmienda se supera la objeción emitida en el examen de patentabilidad contra dicha reivindicación.

a.- De las reivindicaciones:

- Falta de concisión alegada:

1. El examinador ha objetado la frase la expresión “un microorganismo productor de ansamitocina”, como que carece de concisión. Respetuosamente discrepamos de esta observación.

En primer lugar queremos hacer notar que el concepto inventivo de la presente solicitud no está limitado a un proceso para preparar ansamitocinas usando una cepa particular productora de estos compuestos, más bien la invención está dirigida más generalmente a un nuevo e inventivo proceso de purificación para ansamitocinas. Es decir, entendemos que una persona versada en la materia reconocerá que el proceso de purificación reivindicado se puede llevar a cabo usando cualquier microorganismo capaz de producir las ansamitocinas de la estructura reivindicada.

Entendemos que no existe razón de carácter objetivo para objetar un proceso que puede generalizarse a la purificación de ansamitocinas producidas microbiológicamente y reducirlo a una cepa particular, cuando este aspecto de la invención no es esencial para el proceso que se reivindica en la presente solicitud.

Por otra parte debe también tenerse en cuenta la información pertinente que se proporciona en la descripción (incluyendo las referencias citadas en la misma) para poder determinar el alcance que esta expresión engloba. Por ejemplo, la descripción y las referencias que se incorporan a la misma, describen en detalles los métodos de analizar las ansamitocinas, divulgan las estructuras precisas de las ansamitocinas

reivindicadas, así como los microorganismos ejemplares que producen tales ansamitocinas.

De manera similar en le examen de patentabilidad se ha objetado la frase “solvente inmiscible en agua no aromático” por falta de concisión. El examinador ha sugerido que se defina inequívocamente que quiere decir esta frase. Al respecto, también discrepamos de esta objeción.

Una persona versada en la materia no consideraría este lenguaje como que carece de concisión simplemente porque es genérico, ya que entendería que el mismo se refiere a una variedad de solventes inmiscibles en agua no aromáticos, los cuales pudieran ser utilizados para extraer ansamitocinas, muchos de los cuales son conocidos a partir del estado de la técnica.

Cuando se produce una objeción con respecto al alcance legal de una reivindicación, aludiendo falta de concisión, lo que se consigue es demorar el trámite de manera innecesaria. Cualquier experto en el campo técnico que nos ocupa puede entender a que se refieren las expresiones objetadas con la simple referencia a la memoria descriptiva de la solicitud.

Por otra parte, la autoridad de examen debe entender que el desarrollo de una invención conlleva tiempo y recursos, y que el solicitante tiene derecho a reivindicar un concepto inventivo amplio y no simplemente a limitarse a las realizaciones preferidas divulgadas (que como se puede entender son preferidas y se presentan para ilustrar la invención pero en modo alguno para limitarla en su alcance), siempre y cuando este no forme parte o se derive obviamente del estado de la técnica, ya que es la única forma de hacer valer sus derechos de propiedad intelectual frente a terceros.

Respetuosamente entendemos que estas objeciones de falta de concisión emitidas en el examen de patentabilidad deben reconsiderarse.

c. Análisis de Patentabilidad:

- Falta de Nivel Inventivo alegada:

El examinador ha concluido en su reporte de patentabilidad que las reivindicaciones 1 a 33 carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos del estado de la técnica D1: US2002015984 y D2: US 4,361,650.

En esta conclusión el examinador alega que la presente invención difiere del proceso divulgado en D1 en que en la invención reivindicada se utiliza un solvente no aromático para la extracción de las ansamitocinas, mientras que dicho documento D1 utiliza para este fin un solvente aromático. Sin embargo, en opinión del examinador, esta diferencia no le confiere un paso inventivo a la solución técnica propuesta ya que la misma no proporciona un efecto inesperado o ventaja al método reivindicado.

Sin embargo, al parecer, el examinador no ha logrado comprender completamente los méritos de la invención.

En primer lugar, la presente invención no solo se diferencia del documento D1 en el tipo de solvente utilizado para la extracción de las ansamitocinas, sino también por el hecho de que dicho documento es deficiente en divulgar un paso de centrifugación para la extracción como lo hace la invención reivindicada. Esto que ha pasado por alto el examinador, sí es una característica técnica relevante para la actividad inventiva de proceso reivindicado, ya que en un proceso de fabricación a gran escala los pasos de extracción con solventes tradicionales tienen una tendencia a provocar la formación de emulsiones (y requieren tiempos de operación elevados usando una velocidad de agitación baja para evitar la emulsificación). El solicitante ha encontrado que la extracción de estos compuestos usando el paso de centrifugación puede evitar esta deficiencia.

En segundo lugar, la divulgación de D1 conduciría a las personas expertas en la materia distantes a usar un método de centrifugación para el paso de extracción, por lo que las llevaría lejos del proceso reivindicado. Más específicamente, en la columna 2, líneas 56-61 de D1, se establece que "...las propiedades del tolueno y el xileno son tales que las capas acuosa y del solvente se separan fácilmente por gravedad, sin la necesidad de separación mecánica...". El solicitante remarca el hecho de que, en vistas de la divulgación de D1, las personas expertas en la materia no se sentirían motivadas a ejecutar un paso de centrifugación para la extracción de ansamitocinas.

En tercer lugar, debe notarse que el documento D1 divulga que los solventes de hidrocarburos aromáticos son particularmente apropiados para la extracción de ansamitocinas, ya que ellos tienen una particular selectividad para estos compuestos en comparación con los restantes constituyentes del medio de cultivo, con lo cual se asegura que se requieran solamente procesos simples corriente abajo para el aislamiento del producto puro (véase el párrafo 0021 de D1). En vista de esta divulgación, afirmamos que una persona versada en la materia no tendría ninguna

motivación para remplazar los solventes de hidrocarburos aromáticos de D1 con un solvente no aromático, como se hace en la presente invención.

Adicionalmente, en un intento de rectificar esta deficiencia (es decir, que D1 no enseña el uso de un solvente inmiscible en agua no aromático), el examinador cita el documento D2, alegando que este divulga el uso de un solvente orgánico inmiscible en agua para extraer ansamitocinas, y en vista de esa divulgación, el examinador concluye que la persona normalmente versada en este campo técnico habría inferido, sin esfuerzo, usar otros solventes inmiscibles en agua del tipo no aromático, para obtener un proceso alternativo para producir ansamitocinas purificadas.

Sin embargo debe notarse que las ansamitocinas divulgadas en D2 son C20-hidroxiansamitocinas, mientras que las ansamitocinas purificadas mediante el proceso de la presente invención son C20-metoxiansamitocinas. Al respecto hacemos notar también que la presencia de grupos C20-hidroxi hace que las C20-hidroxiansamitocinas sean más polares que las C20-metoxiansamitocinas de la invención reivindicada. Por lo tanto, los solventes inmiscibles en agua no aromáticos pueden ser más apropiados para extraer C20-hidroxiansamitocinas que C20-metoxiansamitocinas. Como tales, las personas expertas en la técnica no esperarían de forma razonable que los solventes apropiados para extraer C20-hidroxiansamitocinas serían también eficaces para extraer C20-metoxiansamitocinas, teniendo ambos tipos de compuestos diferentes polaridades.

Por todas las razones anteriores entendemos que las personas con conocimientos en el campo técnico en cuestión no encontrarían motivación para combinar las enseñanzas de los documentos D1 y D2 y arribar de forma obvia, sin la realización de un esfuerzo inventivo, a las características técnicas reivindicadas en la presente invención.

Finalmente queremos llamar la atención sobre el hecho de que la diferencia entre un proceso conocido y otro alternativo para resolver el mismo problema técnico, no necesariamente tiene que provocar un efecto técnico inesperado o una ventaja para que se le reconozca su nivel inventivo. Si el estado de la técnica no indica una posible combinación de documentos que lleven de forma obvia a las características técnicas reivindicadas, o si no da motivación para realizar dicha combinación, también podemos decir que el proceso frente al que estamos involucra un salto inventivo, y este es el caso de la presente solicitud.

En consecuencia afirmamos que la materia reivindicada en la solicitud no es solo nueva, sino también inventiva a la luz del estado de la técnica citado en el examen de patentabilidad.

Solicito que, sobre la base de las nuevas reivindicaciones que aquí se adjuntan, se proceda a la concesión de la patente colombiana correspondiente.

Por lo anteriormente expuesto consideramos que la presente solicitud es novedosa tiene nivel inventivo, las nuevas reivindicaciones definen la materia que se desea proteger siendo claras, concisas y debidamente sustentadas en la descripción y no está comprendida en el estado de la técnica, conforme lo establece el Art. 14, 16 y 30 de la Decisión 486.

ANEXAR:

- (i) Capítulo reivindicatorio.

PETICIÓN:

Conforme a lo anterior, una vez atendidos los requerimientos y exigencias del examinador y al tener en cuenta el nuevo capítulo de reivindicaciones que se presenta, así como los argumentos expuesto, solicito muy respetuosamente a su Despacho, continuar el trámite de rigor y de ser el caso se hagan las correspondientes observaciones con al ánimo de hacer lo pertinente dentro del presente trámite, teniendo en cuenta que la presente solicitud cumple con las exigencias establecidas en la D486.

Atentamente,



HUMBERTO RUBIO CAMACHO

C.C. 17'192.062 de Bogotá

T.P. 50.007 Consejo Superior
de la Judicatura

COD. 4134

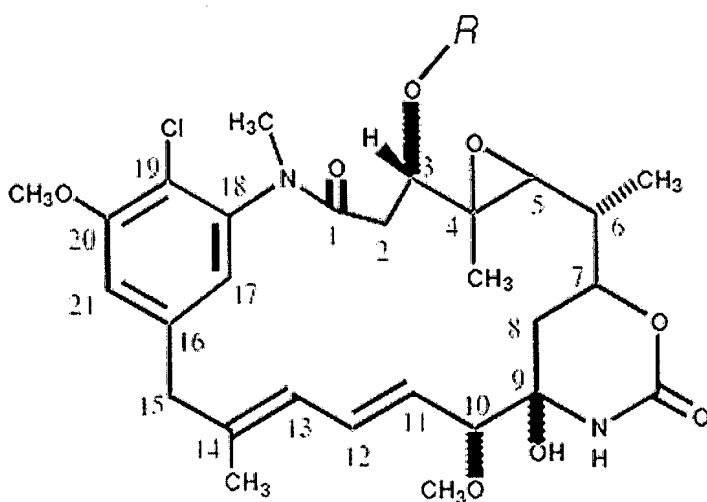
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar ansamitocinas purificadas que comprende las etapas de:

- 1) cultivar un microorganismo productor de ansamitocina en un medio de cultivo líquido;
- 2) extraer ansamitocinas a partir del medio de cultivo con un solvente inmiscible en agua no aromático, usando varias técnicas de centrifugación;
- 3) concentrar las ansamitocinas extraídas; y
- 4) purificar opcionalmente las ansamitocinas por medio de uno de a), b), c) y d),
donde:

- a) cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina,
- b) cristalización,
- c) cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina seguida por cristalización, y
- d) cristalización seguida por cromatografía de adsorción sobre gel de sílice o alúmina,

en donde dicha ansamitocina tiene la siguiente estructura:



en donde R es COCH_3 , COCH_2CH_3 , $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ o $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

2. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema spp.*

3. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema pretiosum*.

4. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema pretiosum* ATCC 31565 o una cepa derivada del mismo.

5. El proceso según la reivindicación 1, caracterizado porque el microorganismo productor de ansamitocina es *Actinosynnema pretiosum* PF4-4 (ATCC PTA-3921) o una cepa derivada del mismo.

6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la extracción se lleva a cabo a un pH desde 6 hasta 7.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque la extracción se lleva a cabo a una temperatura desde 30° hasta 45°C.

8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque dicho cultivo está en medios de cultivo a un pH en el rango desde 6.5 hasta 8.

9. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque el pH está en el rango de 7 hasta 7.4.

10. El proceso según la reivindicación 9, caracterizado porque el pH es de 7.2.

11. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura está en el rango desde 15° hasta 35°C.

12. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura está en el rango desde 25° hasta 30°C.

13. El proceso según la reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura es de 28°C.

14. El proceso según la reivindicación 13, caracterizado porque la temperatura es de 28°C y el pH es de 7.2.

15. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque se proporciona por lo menos un nutriente adicional durante dicho cultivo.

16. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el nutriente adicional es una fuente de carbono.

17. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el nutriente adicional es una fuente de carbono seguida por una fuente de carbono y un nutriente de

proteína.

18. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque se proporciona además durante el cultivo un alcohol o un aldehído que facilita la formación de una cadena lateral de éster C-3 de la ansamitocina.

19. El proceso según la reivindicación 16, caracterizado porque se proporciona además durante el cultivo un alcohol o un aldehído que facilita la formación de una cadena lateral de éster C-3 de la ansamitocina.

20. El proceso según la reivindicación 17, caracterizado porque se proporciona además durante el cultivo un alcohol o un aldehído que facilita la formación de una cadena lateral de éster C-3 de la ansamitocina.

21. El proceso según la reivindicación 16, caracterizado porque la fuente de carbono es glucosa.

22. El proceso según la reivindicación 17, caracterizado porque la fuente de carbono es glucosa.

23. El proceso según la reivindicación 17, caracterizado porque el nutriente de proteína es harina de semilla de algodón o harina de soya.

24. El proceso según la reivindicación 19, caracterizado porque el aldehído o alcohol se selecciona a partir del grupo que consiste de isobutanol, isobutiraldehído, n-butanol, n-butiraldehído, n-propanol, n-propionaldehído, isopropanol, isopropionaldehído, pentanol, valeraldehído, isopentanol, e isovaleraldehído.

25. El proceso según la reivindicación 20, caracterizado porque el aldehído o alcohol se selecciona a partir del grupo que consiste de isobutanol, isobutiraldehído, n-butanol, n-butiraldehído, n-propanol, n-propionaldehído, isopropanol, isopropionaldehído, pentanol, valeraldehído, isopentanol, e isovaleraldehído.

26. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a un pH desde 6.5 hasta 8.

27. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a un pH desde 7 hasta 7.4.

28. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a un pH de 7.2.

29. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a

una temperatura desde 15° hasta 35°C.

30. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura desde 25° hasta 30°C.

31. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura de 28°C.

32. El proceso según la reivindicación 15, caracterizado porque el cultivo está a una temperatura de 28°C y a un pH de 7.2.