

As. 103.276

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-021228- -00012-0000

Fecha: 2013-01-09 16:23:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 16

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **07-021228** solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC. y NOVARTIS, AG** Título **PROCESOS PARA LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS Y PRODUCTOS TERAPEUTICOS DE LOS MISMOS**

RECURSO DE REPOSICIÓN

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante, manifiesto a usted que debidamente notificado de la Resolución No. 71543 del 26 de Noviembre de 2012, interpongo contra ella en debido término, **RECURSO DE REPOSICIÓN**, para que sea revocada en su totalidad, y en su lugar se conceda el Privilegio de Patente, para el objeto de la solicitud en referencia.

Respaldo el RECURSO en los siguientes

HECHOS

1. La resolución arriba citada No. 71543 niega el Privilegio exclusivo de Patente de Invención para el objeto de la solicitud de la referencia, considerando que el capítulo reivindicatorio carece de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones.

i. Determinación del Estado de la Técnica

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta se encontraron los siguientes documentos, que anticipan el objeto de esta solicitud.

No	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	WO2004/042012	"Process for concentration of macromolecules"	21/05/2004
D3	Millipore. Technical brief	"Protein concentration and diafiltration by tangencial flow filtration"	12/01/2006

Considera el examinador que la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo, ya que su juicio la invención se considera obvia en vista de D2 y D3.

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "**PROCESOS PARA LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS Y PRODUCTOS TERAPEUTICOS DE LOS MISMOS**"

FUNDAMENTOS

Como primera medida nos permitimos presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 51 reivindicaciones, en donde no se amplía en ningún momento la materia inicialmente divulgada, el cual especifica, de acuerdo a las enseñanzas dadas por la descripción (pg. 16 a 21 de WO 2006/031560 A2), que la preparación objeto de la primera ultrafiltración corresponde a una preparación de anticuerpo purificada; que el segundo buffer empleado en la etapa de diafiltración comprende excipientes deseados en la formulación farmacéutica; y, además aclara que la preparación de anticuerpo final, es decir, la obtenida después de la segunda ultrafiltración, esta sustancialmente libre de agregados.

Teniendo en cuenta que su Despacho reconoció la novedad de la presente invención frente a D1, nos permitimos presentar los siguientes argumentos a favor del nivel inventivo, haciendo énfasis en la discrepancia entre las afirmaciones del señor Examinador y los resultados de un análisis objetivo de las referencias citadas.

Inicialmente queremos hacer énfasis en los aspectos esenciales que definen el presente proceso, reiterando que el mismo se encuentra dirigido a la preparación de composiciones altamente concentradas de anticuerpos aptas para ser formuladas en composiciones excipientes finales, lo cual se logra únicamente mediante la aplicación de un proceso consistente de tres etapas de filtración llevadas a cabo a un rango de temperatura definido entre 35 a 50°C, en donde dichas etapas comprenden una primera ultrafiltración de una preparación de anticuerpo purificada, una diafiltración y una segunda diafiltración, para fines de concentración, intercambio buffer y concentración adicional respectivamente.

Así, en conclusión la aplicación del proceso de la presente invención encuentra aplicación en la concentración y formulación de anticuerpos purificados a granel que presentan actividad farmacológica, con la finalidad de ser adaptados a un vehículo farmacéutico final.

De esta manera, queremos expresar nuestro total desacuerdo frente a la posición tomada por el señor Examinador tanto en el Oficio Técnico como en la Resolución No. 71543, en donde se evidencia una simplificación marcada del problema técnico resulto por la presente solicitud, al asegurarse que el mismo corresponde únicamente a proveer un proceso de concentración de anticuerpos que emplee un periodo de tiempo reducido.

En este sentido consideramos que como parte del entendimiento del presente proceso, es imperativo comprender que la implementación de **un aumento considerable en la temperatura (35 a 50 °C)** aplicada en cada una de las etapas de filtración genera una **mejora significativa en el flujo de filtración** y da como resultado la **obtención de una preparación concentrada en anticuerpos que se encuentra esencialmente libre de agregados**, lo cual constituye una mejora radical en el proceso de separación, sin afectar la calidad de los concentrados obtenidos, siendo lo anterior un aspecto descubierto de manera sorprendente por los inventores, y expuesto a continuación.

Como primera medida, nos permitimos remitir al señor Examinador al ejemplo 7 contenido en la descripción, en donde se enseña el efecto de altas temperaturas sobre la calidad de concentrados de anticuerpos E25, un anticuerpo monoclonal humano recombinante con IgE. Al respecto, se concluyó lo siguiente,

"La turbidez de la solución permaneció esencialmente inalterada después de las 24 horas a 60 °C. No se observó ningún agregado soluble significativo de E25 inferior a los 70 °C, lo que sugirió que las muestras del producto fueron sustancialmente estables hasta al menos 60 °C y al menos 24 horas."

Posteriormente, el señor Examinador puede evidenciar que los ejemplos dados a lo largo de la descripción, más particularmente el ejemplo 10, brinda los resultados obtenidos mediante la aplicación del proceso de la invención para la formulación de alta concentración del anticuerpo rhuMAB anti-CD20, para lo cual se ajustó una temperatura entre los 40 y 50°C, lo que permitió obtener los siguientes resultados sorprendentes de rendimiento,

	<i>Volumen (L)</i>	<i>Concentración (g/L)</i>	<i>Masa (g)</i>	<i>Rendimiento (%)</i>
<i>Combinado-Q</i>	355,81	2,31	821,92	100,0
<i>Combinado recuperado</i>	4,64	180,02	835,3	101,6
<i>Combinado final</i>	4,871	149,40	727,7	88,5

Así, los resultados obtenidos corresponden a un indicativo de la eficiencia del proceso llevado a cabo a temperaturas superiores a las manejadas en el arte previo, es decir, de 35 a 50°C.

Ahora bien, teniendo claro lo anteriormente expuesto en relación con los efectos sorprendentes descubiertos por los inventores que sustentan el alcance de la presente invención, nos permitimos exponer los argumentos mediante los cuales defendemos el nivel inventivo del proceso reivindicado, al evidenciar que las enseñanzas de las referencias D2 y D3 citadas por su Despacho no permiten al normalmente versado en la materia llegar al proceso reivindicado de manera obvia.

Así las cosas, notamos que **D2 (WO2004/042012)** centra sus enseñanzas en un método para concentrar una macromolécula contenida en una solución acuosa mediante la aplicación de un polímero orgánico, por ejemplo, en el proceso de concentración del sobrenadante de un cultivo de células de mamífero que comprende la proteína y el polímero Pluronic F-68.

De esta manera, es evidente que el proceso de filtración revelado por D2 corresponde a una primera etapa en la preparación de una proteína a partir de una solución que contiene polímeros y otros componentes no deseados, en lugar de lo enseñado por la presente invención que corresponde a la concentración final y el proceso de formulación para un anticuerpo ya **purificado**.

Es vital considerar que a pesar de que el documento D2 contempla dentro de sus enseñanzas una primera ultrafiltración seguida de una diafiltración y de una segunda ultrafiltración, dicha referencia es silenciosa en lo que se refiere al manejo de una temperatura de proceso de **35-50°C**, razón por la cual D2 no representa una motivación para el aumento de temperatura del proceso de filtración, lo cual, como ya fue debidamente explicado previamente, corresponde a una característica esencial de la presente invención.

Además, es relevante señalar que D2 trata dentro de su contenido el problema de la precipitación de proteínas generado por los polímeros orgánicos co-concentrados, principalmente encontrados en el sobrenadante de cultivos celulares producidos a partir de la recolección de cultivos celulares de mamíferos, tal como lo revelan los primeros párrafos de la descripción, en donde, se establece que con el fin de reducir la precipitación de proteínas inducida por la co-concentración del polímero orgánico usado en procesos de fermentación, se requiere de la disminución de la fuerza iónica de la composición durante el proceso de filtración.

En este orden de ideas, al realizar una lectura juiciosa de la información enseñada por D2, se encuentra la relación existente entre la temperatura y la formación de micelas de polímeros empleados, en donde específicamente se explica que la Temperatura Micelar Crítica (TMC), es decir, la temperatura en la que las micelas comienzan a ser detectables experimentalmente a una concentración dada, del polímero preferido (Pluronic F-68) está alrededor de 30-35°C para concentraciones de 100 g/L y alrededor de 45-50°C para concentraciones de 10g/L, es decir, que la formación de micelas se da a bajas concentraciones del polímero orgánico a medida que se incrementa la temperatura, por lo que la temperatura afecta directamente el proceso de filtración.

De esta manera, es claro que el normalmente versado en la materia, basándose en las enseñanzas de D2 no encontraría una guía para considerar **el incremento de la temperatura** del proceso de filtración a más de 30°C con fines de lograr una

optimización del mismo ya que como queda claro de las enseñanzas de D2, el incremento de temperatura va en detrimento de la estabilidad de la formulación al incrementarse la formación de micelas.

Finalmente, queremos resaltar que de acuerdo con D2, el proceso de filtración revelado no permite obtener como resultado una solución de anticuerpos que sea terapéuticamente aceptable, pues tal como lo expone el ejemplo 8 de dicha referencias, la solución proteica obtenida requiere ser purificada de manera adicional para así dar paso a la remoción del polímero orgánico, lo cual nuevamente va en contra de las enseñanzas de la presente invención.

En conclusión no consideramos que las enseñanzas dadas por D2 indiquen de forma alguna como llegar al proceso de la presente solicitud y por tanto el proceso aquí reivindicado es inventivo a la luz de D2.

Ahora bien, en el caso del documento **D3 (Millipore. Technical brief)** notamos que el mismo constituye una guía general que brinda información referente a métodos de filtración de flujo tangencial con fines de clarificación, concentración y purificación de proteínas, que en definitiva no enseña ni sugiere a lo largo de su contenido un proceso para concentrar y formular una **preparación de anticuerpo ya purificada** dentro de una formulación farmacéutica, en donde es requerida la ausencia sustancial de agregados.

Si bien es cierto que dicha guía contiene información en la cual expone que la **disminución de la temperatura** de cualquier proceso de filtración genera un aumento en la viscosidad y ligado a esto una disminución en el flujo de filtración, consideramos que la interpretación referente a que D3 enseña el aumento de la temperatura de filtración para reducir el tiempo del proceso dada por su Despacho es errónea. Lo anterior al tener en cuenta que, de hecho, lo que se discute en D3 es la práctica relacionada con la disminución de temperatura en la filtración como un esfuerzo para minimizar la degradación de la calidad del producto filtrado.

Así, **en ningún fragmento de D3 se enseña, ni se sugiere, el incremento de la temperatura de filtración** como factor generador de un aumento de la velocidad de flujo. Esto queda claro de la lectura de D3 como exponemos a continuación:

"Disminuir la temperatura de proceso a la cual se lleva cabo es un método a menudo utilizado la Filtración de Flujo Tangencial (TFF) para intentar minimizar la degradación en la calidad del producto".

Conforme a lo anterior, no entendemos como el versado en la materia encontraría motivación alguna en generar un **incremento en la temperatura tal como se revela en la presente invención**, más aun al encontrar que la Figura 15 contenida en D3 enseña un proceso de filtración llevado a cabo a temperatura ambiente (22°C).

De esta manera, D3 enseña que la disminución de la temperatura del proceso de filtración puede generar un incremento de la viscosidad y por tanto una reducción del flujo filtrado, lo cual en definitiva no corresponde a una enseñanza que motive a la generación de un incremento de la temperatura que sobrepase la temperatura ambiente para así dar paso a un aumento en la tasa de filtración, pues tal como es bien sabido en el arte previo un incremento sustancial de la temperatura de filtración, del orden de 40°C, puede conducir a la degradación de proteínas. Así, es claro que el normalmente versado en la materia no tendría ninguna motivación para decidir llevar a cabo un proceso de ultrafiltración/diafiltración/ultrafiltración a temperaturas mayores a 35°C.

Además, aunque D3 no enseña el empleo de las temperaturas reivindicadas, es claro que no basta con el incremento de la temperatura en el proceso revelado por D2, pues dicho proceso no concibe la generación de una solución altamente concentrada de anticuerpos que esté libre de agregados y por tanto sea terapéuticamente aceptable al ser incluida una formulación final, a partir de una solución de anticuerpos ya purificada.

Por lo tanto, consideramos que con la información contenida en D2 y D3, el versado en la materia no contaría con las enseñanzas, ni encontraría motivación alguna, para llevar a cabo un proceso de filtración para preparar una formulación de anticuerpos altamente concentrada y terapéuticamente aceptable que se caracterice por estar sustancialmente libre de agregados, en donde para la realización de dicho proceso se requiera de un control estricto de temperatura entre 35 y 50°C, partiendo de una preparación de anticuerpo purificada.

En conclusión, la afirmación emitida por su Despacho según la cual *"la persona versada en la materia a partir del proceso divulgado en el documento D2 y las indicaciones de D3 en lo que respecta al efecto de la temperatura en estos procesos de ultrafiltración, habría modificado la temperatura durante el proceso con el propósito, entre otras, de acortar el tiempo del proceso y así hubiera llegado al proceso reclamado por la solicitud"* no es posible en vista de las enseñanzas del arte previo, ya que las mismas además de no considerar la totalidad de la materia revelada por la presente invención, alejan al versado en la materia en el sentido de incrementar la temperatura del proceso de acuerdo a lo anteriormente expuesto.

Así pues, consideramos que el análisis llevado a cabo por su Despacho es altamente subjetivo e influenciado por el conocimiento previo de la presente invención, por lo que queremos resaltar que de acuerdo con el Instructivo de patentabilidad el Examen de nivel inventivo debe cumplir con las siguientes características,

"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."
(subrayado fuera de texto)

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la decisión 486.

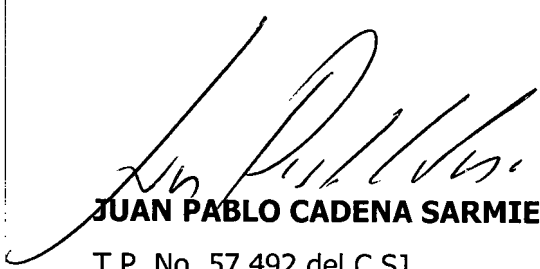
PETICIÓN

Por las razones anteriormente expuestas, solicito a ese despacho **REVOCAR** la decisión tomada mediante la Resolución No. 71543 del 26 de Noviembre de 2012 y tendiente a obtener la concesión del Privilegio de Patente de conformidad con los artículos 14 y 48 de la Decisión 486 de la comunidad Andina.

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaría General de la Superintendencia de Industria y Comercio, o en su defecto, en mi oficina de Abogado, situada en la Calle 70ª No. 4-41 de esta ciudad de Bogotá.

Del Señor Director



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar composiciones de anticuerpo altamente concentradas que comprende:
 - a) una primera ultrafiltración de una primera preparación de anticuerpo purificada para obtener una segunda preparación de anticuerpos que comprende una fracción retenida de la primera ultrafiltración;
 - b) una diafiltración de la segunda preparación de anticuerpo para obtener una preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada que comprende una fracción retenida de la diafiltración, en donde el segundo buffer comprende excipientes deseados en la formulación farmacéutica; y
 - c) una segunda ultrafiltración de la preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada para obtener una tercera preparación de anticuerpo que comprende una fracción retenida de la segunda ultrafiltración, en donde la tercera preparación de anticuerpo esta sustancialmente libre de agregados;

caracterizado porque, las etapas a), b) y c) se llevan a cabo a una temperatura de 35 °C a 50 °C.
2. El proceso de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque una o más de las etapas a), b) y c) se llevan a cabo a una temperatura de 45°C.
3. El proceso de las reivindicaciones 1-2, CARACTERIZADO porque una o más de las etapas a), b) y c) se llevan a cabo a una temperatura de 40°C a 50°C.
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque las etapas b) y c) se llevan a cabo a una temperatura de 40°C a 50°C.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO porque las etapas a), b) y c) se llevan a cabo a una temperatura de 40°C a 50°C.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADO porque la velocidad de filtración es suficiente para permitir la terminación de las etapas combinadas a), b) y c) en un tiempo de 1 a 10 horas.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque la velocidad de filtración es suficiente para permitir la terminación de las etapas combinadas a), b) y c) en un tiempo de 2 a 5 horas.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque la velocidad de filtración es suficiente para permitir la terminación de las etapas combinadas a), b) y c) en 3 horas.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, CARACTERIZADO porque la primera preparación de anticuerpo tiene una concentración de proteína de 0.1 a 10 gramos por litro.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque la primera preparación de anticuerpo tiene una concentración de proteína de 1 a 5 gramos por litro.
11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, CARACTERIZADO porque la tercera preparación de anticuerpo tiene una concentración de proteína de 50 a 250 gramos por litro.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO porque la tercera preparación de anticuerpo tiene una concentración de proteína de 100 a 230 gramos por litro.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque la tercera preparación de anticuerpo tiene una concentración de proteína de 170 a 200 gramos por litro.
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, CARACTERIZADO porque el rendimiento total para la etapa c) es de 0.24 gr/m²/s, 0.36 gr/m²/s, 0.40 gr/m²/s, 0.45 gr/m²/s, 0.52 gr/m²/s, 0.54 gr/m²/s, 0.79 gr/m²/s, 0.85 gr/m²/s o 0.87 gr/m²/s.
15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, CARACTERIZADO porque el rendimiento de la tercera preparación de anticuerpo desde las etapas combinadas a), b) y c) es superior a 70% en peso.
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque el rendimiento de la tercera preparación de anticuerpo desde las etapas combinadas a), b) y c) es de 80% en peso a 100% en peso.
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque el rendimiento de la tercera preparación de anticuerpo desde las etapas combinadas a), b), y c) es superior a 98% en peso.
18. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, CARACTERIZADO porque los niveles de contaminantes agregados son inferiores al 5% en peso.
19. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, CARACTERIZADO porque los niveles de contaminantes agregados son inferiores al 2% en peso.
20. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, CARACTERIZADO porque las etapas de filtración a), b) y c), utilizan una membrana de ultrafiltración.

21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, CARACTERIZADO porque las etapas de filtración a), b), y c) se logran por medio de un flujo tangencial a través de una membrana de ultrafiltración.
22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque el primer y segundo ultrafiltrado, y el diafiltrado se logran por medio de un flujo tangencial a través de la misma membrana de ultrafiltración.
23. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, CARACTERIZADO porque una membrana de ultrafiltración utilizada en las etapa de filtración a) es usada en la etapa b) y en la etapa c).
24. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-23, CARACTERIZADO porque la membrana de ultrafiltración comprende una membrana de ultrafiltración con componente de celulosa regenerada.
25. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21-24, CARACTERIZADO porque la membrana de ultrafiltración tiene un tamaño de poro nominal de 5 a 50 kilo Daltons.
26. El proceso de acuerdo con la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque la membrana de ultrafiltración tiene un tamaño de poro nominal de 10 a 30 kilo Daltons.
27. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-26, CARACTERIZADO porque la primera preparación de anticuerpo comprende una proteína que tiene un peso molecular aparente de 100 a 200 kilo Daltons.

28. El proceso de acuerdo con la reivindicación 27, CARACTERIZADO porque la primera preparación de anticuerpo comprende un anticuerpo que tiene un peso molecular aparente de 150 kilo Daltons.
29. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, CARACTERIZADO porque la diafiltración intercambia un búfer que tiene una composición que difiere de aquella de la etapa a).
30. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, CARACTERIZADO porque la etapa de diafiltración intercambia fluido a un volumen sustancialmente constante, una concentración de proteína sustancialmente constante, o ambas.
31. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, CARACTERIZADO porque la primera ultrafiltración tiene una velocidad de recirculación de cerca de 0.5 L/min/ ft² a cerca de 5L/min/ ft².
32. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-31, CARACTERIZADO porque las etapas combinadas a), b), y c) se logran a una presión transmembrana de 10 a 50 p.s.i.
33. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32, CARACTERIZADO porque la tercera preparación de anticuerpo tiene una biocarga detectable inferior a 100 unidades formadoras de colonia (UFC)/ml.
34. El proceso de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque la tercera preparación de anticuerpo tiene una biocarga detectable de 1.8 UFC/ml.
35. El proceso de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADO porque la tercera preparación de anticuerpo tiene una biocarga detectable inferior a 0.13 UFC/ml.

36. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-35, CARACTERIZADO porque la primera preparación de anticuerpo ha sufrido una etapa de purificación antes de la etapa (a).
37. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-36, CARACTERIZADO porque el anticuerpo contenido en la primera preparación de anticuerpo es de aproximadamente el 99,8% de pureza antes de la etapa (a).
38. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-37, CARACTERIZADO porque la segunda preparación de anticuerpo tiene una concentración de proteína de 20 a 50 gramos por litro.
39. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-38, CARACTERIZADO porque la preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada tiene una concentración de anticuerpo de 25 a 35 gramos por litro y la tercera preparación de proteína tiene una concentración de proteína de 170 a 200 gramos por litro.
40. Un proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-38, CARACTERIZADO porque la primera ultrafiltración concentra la primera preparación de anticuerpo para obtener la segunda preparación de anticuerpo que tiene una concentración de anticuerpo de 30 gramos por litro y la segunda ultrafiltración concentra la preparación de anticuerpo intermediaria diafiltrada para obtener la tercera preparación de anticuerpo que tiene una concentración de proteína de 170 a 200 gramos por litro.
41. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y 24-40, CARACTERIZADO porque la primera y segunda ultrafiltración se logran a través de la misma membrana ultra-filtro.
42. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-41, CARACTERIZADO porque la diafiltración logra un intercambio de búfer en un volumen de 5 a 15 veces mayor.

43. El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, CARACTERIZADO porque la diafiltración logra un intercambio de búfer en un volumen de 8 veces mayor.
44. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, CARACTERIZADO porque la etapa (b) comprende más de una etapa de diafiltración.
45. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-44, CARACTERIZADO porque la diafiltración intercambia un primer búfer por un segundo búfer.
46. El proceso de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADO porque el primer búfer comprende una mezcla de cloruro de sodio acuoso y un búfer TRIS, y el segundo búfer comprende una mezcla de cloruro de histidina y cloruro de arginina acuosos.
47. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1-46, CARACTERIZADO porque el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal.
48. El proceso de la reivindicación 47, CARACTERIZADO porque el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano.
49. El proceso de la reivindicación 47, CARACTERIZADO porque el anticuerpo es un fragmento de unión al antígeno seleccionado del grupo que consiste de fragmento Fab, fragmento Fab', fragmento F(ab')₂, y fragmento Fv.
50. El proceso de acuerdo con la reivindicación 47, CARACTERIZADO porque el anticuerpo comprende un anticuerpo anti-IgE.
51. El proceso de la reivindicación 50, CARACTERIZADO porque el anticuerpo anti-IgE es el anticuerpo rhuMAb E25, o un fragmento del mismo.