

As. 103.276

Señor

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

E.

S.

D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-021228- -00020-0000

Fecha: 2014-07-11 15:56:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

REF: Expediente No. **07 021.228**– solicitud de patente de invención a favor de **GENENTECH, INC. & NOVARTIS AG.** Título: **PROCESO PARA LA CONCENTRACIÓN DE ANTICUERPOS Y PRODUCTOS TERAPÉUTICOS DE LOS MISMOS.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 2512 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 4 de Marzo de 2014.

Como primera medida, nos permitimos manifestar nuestro desacuerdo frente a las objeciones manifestadas en dicho Oficio, las cuales en nuestro concepto no desvirtúan de manera concluyente la patentabilidad de la presente invención. Por tanto, procedemos a realizar un análisis detallado de las mismas a fin de que sean reconsideradas.

Frente al solapamiento de materia de la solicitud divisional asociada al presente asunto, nos permitimos aclarar que hemos desistido del trámite de la misma y por tanto, asumimos superado el inconveniente señalado por el señor Examinador. De acuerdo con esto, afirmamos que la materia aquí reivindicada no hace parte de ninguna otra solicitud y por tanto, cumple con los requisitos exigidos por su Despacho.

Con relación a las expresiones “una primera preparación de anticuerpo” y “segundo buffer”, objetadas por no determinar de manera clara la extensión del objeto que se busca proteger, nos permitimos expresar que las mismas hacen parte del lenguaje habitualmente empleado en el campo técnico y, por tanto, son completamente comprensibles para el versado en la materia, por lo que consideramos que las mismas no representan ninguna falta a la claridad de la presente divulgación.

Más aún, es de notar que tales expresiones se encuentran definidas de manera apropiada en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, tal y como revelan los siguientes fragmentos:

“En consecuencia, la presente invención provee un proceso para concentrar proteínas que comprende: una primera ultrafiltración de una primera preparación de anticuerpos para proveer una segunda preparación de anticuerpos; una diafiltración de la segunda preparación de anticuerpos para proveer una preparación de anticuerpos intermediaria diafiltrada; y una segunda ultrafiltración de la preparación de anticuerpos intermediaria diafiltrada para proveer una tercera preparación de anticuerpos, en donde una o más de la primera ultrafiltración, la segunda ultrafiltración y la diafiltración se logran a temperaturas elevadas, por ejemplo, de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 50 °C.”

Adaptado del capítulo descriptivo, página 2

“La operación de diafiltración intercambia una primera composición del buffer presente en las primera y segunda preparaciones de anticuerpos para un segundo buffer deseado en la tercera preparación de anticuerpos. En las realizaciones, el primer buffer puede comprender, por ejemplo, una mezcla de cloruro de sodio acuoso y un buffer de TRIS, y un segundo buffer puede comprender, por ejemplo, una mezcla de cloruro de histidina y cloruro de arginina acuosos.”

Adaptado del capítulo descriptivo, página 15

De acuerdo con lo anterior, solicitamos sea reconocida la total pertinencia de las expresiones objetadas en la medida que su sentido puede ser fácilmente comprendido

según el contexto en el que se reivindican y a la luz de las divulgaciones del capítulo descriptivo.

Adicionalmente, es nuestra intención resaltar que el método reivindicado se encuentra debidamente caracterizado mediante una secuencia lógica de etapas subsecuentes que, tras ser ejecutadas, permiten obtener una composición de anticuerpo altamente concentrada, por lo cual no existe ningún motivo que justifique la objeción en mención.

En este sentido, encontramos que el señor Examinador sugiere incluir características adicionales dentro de la objetara reivindicación 1, frente a lo cual afirmamos que la inclusión del tipo de anticuerpo, el tipo de buffer que se utiliza y las condiciones en que se llevan a cabo las etapas de ultrafiltración y diafiltración (como tipo de membrana, flujo, concentración, entre otras) no se justifica debido a que la materia reivindicada corresponde específicamente a la información necesaria para que el versado en la materia pueda reproducir o llevar a cabo la presente invención.

A raíz de lo anterior, solicitamos sea retirada la objeción que perjudica la claridad del pliego reivindicatorio vigente en vista de que las expresiones objetadas no afectan la comprensión del alcance y sentido de la presente invención.

Nivel inventivo

Por otro lado, considera el señor Examinador que las enseñanzas de los documentos D1 (*"Methods of tangential flow filtration and apparatus therefore"*, US2004/0167320), D2 (*"Process for concentration of macromolecules"*, WO2004/042012) y D4 (*"Flux decline in ultrafiltration processes"*, Desalination, Vol. 77, Págs. 101-133) proporcionan al versado en la materia indicaciones concretas que lo guían a alcanzar la presente invención, por lo cual esta carece de nivel inventivo.

Partiendo de nuestro desacuerdo frente a tal apreciación, nos permitimos presentar un análisis detallado de las anterioridades descritas en cada uno de los documentos citados anteriormente, denotando las falencias del examen de patentabilidad conducido por su Despacho y con la única intención de demostrar de manera

contundente el cabal cumplimiento del requisito de nivel inventivo por parte de la presente invención.

Previo a abordar dicho análisis, consideramos oportuno aclarar que el método reivindicado deriva en la obtención de una **composición final de anticuerpos en un vehículo líquido** cuya concentración es apta para la administración terapéutica, es decir, que no requiere de ningún tipo de procesamiento adicional al proceso reclamado para su administración final.

Con esto en mente, encontramos que el documento D2 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención ya que, aparentemente, este da a conocer un proceso para obtener una composición de proteínas altamente concentrada análogo al reclamado en la reivindicación 1.

Sin embargo, tras consultar dicha anterioridad nos permitimos expresar que esta se encuentra relacionada con un método para concentrar una proteína partiendo de un medio acuoso que comprende la proteína y un polímero orgánico, lo cual no es comparable con la materia aquí reivindicada teniendo en cuenta que esta última se enfoca en el tratamiento de una **solución de anticuerpos** que, a pesar de ser proteínas, implican consideraciones especiales y distintas a las de una simple composición proteica.

Ignorando por completo este hecho, el señor Examinador afirma lo siguiente:

“La diferencia entre el proceso reclamado en la solicitud y el divulgado en el documento D2 es que este último no divulga la modificación de la temperatura para las etapas de filtración, indicando que estas se hacen a temperatura ambiente, es decir entre 20 a 25°C.”

Adaptado de Oficio No. 2512

La anterior apreciación revela que el examen de nivel inventivo fue conducido desde un enfoque altamente subjetivo en donde se compararon de manera literal las etapas del método reivindicado frente a un método cualquiera descrito en el documento D2,

sin considerar la finalidad y objeto de dicha anterioridad descrita en el estado de la técnica.

En este sentido, es pertinente agregar que para que dicho documento D2 sustente de manera válida la objeción del señor Examinador, el versado en la materia debería verse motivado a consultarlo como punto de partida, lo cual claramente no corresponde a la presente situación.

Concretamente, es de notar que el documento D2 se enfoca en dar solución al problema de la precipitación de proteínas que surge al concentrar una solución de la proteína hIL-2SA que incluye un polímero orgánico como Pluronic F-68, el cual está presente en muchas soluciones sobrenadantes de cultivos celulares producidos mediante cosecha de cultivos de células de mamíferos.

Así pues, es claro que el método descrito en dicho documento D2 no se relaciona en absoluto con **concentrar y formular un anticuerpo empleando procesos secuenciales de ultrafiltración-diafiltración-ultrafiltración** en donde el anticuerpo obtenido es **apto para ser administrado terapéuticamente**, hecho que permite afirmar que las enseñanzas de dicha anterioridad no son válidas como sustento a la objeción en estudio.

En este orden de ideas, nos permitimos afirmar que el documento D2 pertenece a un campo técnico evidentemente distinto al que concierne a la presente invención y por tanto el versado en la materia no se vería motivado a consultar sus enseñanzas con la expectativa de encontrar información útil para el desarrollo de un método como el reivindicado.

Dejando de lado este hecho y asumiendo que por alguna razón el versado en la materia consultara el documento D2, encontramos que el proceso de filtración allí descrito es apenas el primer paso de una secuencia de etapas que persiguen la preparación de una solución que, además de **proteínas**, contiene una serie de componentes indeseados como **polímeros**, lo cual difiere del **proceso de purificación de un anticuerpo** que se reivindica aquí.

De hecho, cabe reiterar que el producto obtenido tras aplicar el método reivindicado es una ***composición de anticuerpos en un vehículo líquido*** completamente terminada y lista para ser administrada a un paciente, lo cual no es de ninguna manera comparable a la solución de proteínas divulgada en el documento D2, la cual requiere ser sometida a un tratamiento adicional de purificación con el objeto de **remover el polímero orgánico** que hace parte de la misma.

De acuerdo con lo anterior, nos permitimos señalar que el citado documento D2 da a conocer un método inconcluso y que no es equiparable a la presente invención por cuanto falla en proporcionar una ***composición de anticuerpos terminada y apta para ser administrada***, a partir de lo cual afirmamos que no hay manera en que el proceso aquí reclamado pudiera alcanzarse de manera obvia considerando lo divulgado en la citada anterioridad.

Ahora bien, con referencia a las etapas que definen como tal el método de dicha anterioridad, no hay que dejar de lado que el documento D2 es completamente silencioso respecto a las **condiciones de temperatura** bajo las cuales el proceso reivindicado debe ser conducido. Debido a esto, insistimos en que las enseñanzas del citado documento D2 se quedan cortas al ser comparadas con la presente invención, siendo este hecho razón suficiente para concluir que la objeción y el análisis del señor Examinador no se acompaña del debido soporte documental y en efecto carece de toda validez.

Inclusive, tras estudiar en detalle las divulgaciones de las referencias citadas por su Despacho, notamos que el documento D2 aborda la problemática asociada a los tratamientos que emplean **altas temperaturas**, afirmando que este factor promueve la formación de micelas del polímero orgánico y consecuentemente, ocasiona la indeseada precipitación de proteínas.

A partir de lo anterior, es claro que el versado en la materia contaría con suficiente motivación para evitar cualquier tipo de aumento de temperatura en lugar de promoverlo como ocurre con el proceso reivindicado, hecho que permite afirmar que las enseñanzas del documento D2 **alejan** completamente al versado en la materia de la presente invención.

Teniendo en cuenta que, al ser ejecutada a temperaturas dentro del rango de 35 °C a 50 °C, la presente invención se **opone** a las enseñanzas del documento D2, reiteramos que no hay razón alguna que sustente la objeción del señor Examinador o por la cual la presente invención pueda ser alcanzada de manera obvia partiendo de la referencia en mención.

Sin embargo, continuando con el examen expuesto en el mencionado Oficio, encontramos que este cita dos documentos adicionales –documento D1 y documento D4–, los cuales presuntamente solventan las falencias del ya analizado documento D2 y ponen a disposición del versado en la materia la información necesaria para lograr la presente invención de manera obvia. A fin de ratificar nuestra posición frente a las objeciones derivadas de dicho examen, procedemos a estudiar en detalle dichos documentos adicionales.

Documento D1

Considerando las ya expuestas falencias del documento D2 con respecto a la materia reivindicada, nos permitimos expresar que el documento D1 falla igualmente en proporcionar información de utilidad que aproxime al versado en la materia a la presente invención, la cual insistimos mantiene su altura inventiva en vista del arte previo.

Más específicamente, afirma el señor Examinador que el documento D1 divulga un proceso para preparar composiciones de proteína altamente concentradas que comprende las etapas de UF/DF/UF a una temperatura entre 15 °C y 50 °C y que a partir de ello, el versado en la materia se vería plenamente motivado a desarrollar un proceso como el reivindicado considerando un rango de temperatura semejante.

Con relación a este hecho nos permitimos mencionar que si bien es cierto que el proceso descrito en el documento D1 concibe el uso de temperaturas elevadas, dicha referencia proporciona enseñanzas confusas y contradictorias respecto a la **incidencia negativa** de llevar a cabo procesos de filtración a altas temperaturas, lo cual no constituye en ningún momento una instrucción clara para que el versado en la

materia opte por definir el rango de temperatura que caracteriza a la presente invención.

Así las cosas, encontramos que los datos experimentales consignados en dicho documento D1 indican que la temperatura de elección debería ser **inferior a 30 °C**, tal y como exponen los siguientes fragmentos:

“El flujo de masa de anticuerpos IgG1 a través de la membrana de microfiltración alcanzó un máximo a 27 °C, a 20,3 gm/m²/hr, lo cual se evidencia en el gráfico siguiente. El rango óptimo de operación fue 26 °C-29 °C.”

Adaptado del documento D1, párrafo [0210]

TABLE 3

<u>Processing Changes.</u>						
Run	Notebook Pages	HEX (y/n)	MF Temp Range (° C.)	UF Temp Range (° C.)	Chiller SP (° C.)	Quality
1	137-151	Y	22	30	22	Cloudy
2	152-156	N	25-29	22-27	20, 15	Clear
3	157-160, 173	N	25-30	24-28	15	Clear
4	162-162	N	20-30	23-29	15	Cloudy
5	169-172	N	20-26	21-24	10	Clear
6	176-179	N	20-26	21-24	10	Clear
7	N/A	N	20-27	21-24	10	Clear

“De acuerdo con las corridas realizadas, corriendo el MF a 22 °C era demasiado bajo, mientras que ejecutarlo a 30 °C era demasiado alto. El mantenimiento de la temperatura de cerca de 25 °C durante la mayor parte de la corrida en el MF producen leche aclarada reproducible.”

Adaptado del documento D1, párrafo [0224]

A la luz de esta evidencia, consideramos que en lugar de motivar al versado en la materia a considerar la ejecución de la presente invención bajo **temperaturas entre 35 °C y 50 °C**, el documento D1 insta a restringir esta condición a **máximo 30 °C**, lo

cual evidentemente aleja a dicho versado en la materia del proceso que aquí se reivindica, desvirtuando así la objeción del señor Examinador.

Incluso, es de notar que dicho documento D1 menciona abiertamente que **la aplicación de altas temperaturas es inoperable** teniendo en cuenta que al emplear temperaturas muy elevadas durante el proceso de microfiltración, la permeabilidad de la membrana puede sufrir alteraciones permitiendo el paso de varias moléculas a través de ella –que en condiciones habituales deberían ser retenidas sin inconveniente– y, por tanto, perjudicando el proceso de purificación que debería tener lugar. (Documento D1, Párrafo [0223])

Adicionalmente, el documento D1 aborda la problemática asociada con los **problemas de estabilidad del anticuerpo IgG1** al ser purificado mediante procesos a altas temperaturas, lo cual alertaría al versado en la materia sobre los inconvenientes de llevar a cabo el proceso reivindicado bajo ***temperaturas entre 35 °C y 50 °C***, alejándolo de dicha caracterización.

En consecuencia, consideramos que el documento D1 no complementa de ningún modo las falencias del documento D2, referencias que en conjunto fallan en sugerir o anticipar el objeto de la presente invención y las ventajas asociadas a la misma, lo cual será comentado posteriormente.

Más aún, al comparar el producto obtenido por la presente invención frente a la anterioridad en estudio, encontramos que esta última concluye en una corriente de alimentación **parcialmente purificada** caracterizada por presentar una pureza de 65% a 85%, la cual entre otras cosas contiene anticuerpos de cabra, proteínas de lactosuero y bajos niveles de grasa residual y caseína.

Evidentemente, el “producto” logrado por el método descrito en el documento D1 no es más que una **materia prima parcialmente purificada** que servirá como alimentación de procesos cromatográficos *down stream* y que por tanto no es equiparable a la ***composición de anticuerpos terminada y apta para ser administrada*** que se deriva de la presente invención.

Así pues, concluimos que las divulgaciones combinadas de los documentos D1 y D2 no proporcionan el debido sustento documental a la objeción del señor Examinador, la cual demuestra su total falta de fundamentos en vista de los comentarios y evidencias aquí presentados y cuyo retiro solicitamos respetuosamente.

Documento D4

Retomando una vez más las deficiencias del documento D2 con relación a la presente invención, nos permitimos expresar que así como el caso recién comentado, el documento D4 falla en proporcionar información de utilidad que aproxime al versado en la materia al método reclamado, el cual aseguramos mantiene su altura inventiva en vista del arte previo.

A este respecto, encontramos que el documento D4 corresponde a un texto académico relativo al análisis instrumental de metodologías analíticas que es de conocimiento habitual del versado en la materia y que no brinda información relevante para el caso en estudio más allá de **generalidades sobre los procesos de ultrafiltración**, lo cual evidentemente no constituye una guía concreta y menos una garantía que sirva para alcanzar de manera obvia la invención que aquí se reivindica. De hecho, considerando las deficiencias del documento D2, afirmamos que difícilmente el versado en la materia encontraría información de relevancia en este segundo documento D4 que lo motive a definir de manera específica un rango de temperaturas entre 35 °C y 50 °C para llevar a cabo el proceso que aquí se reivindica, en base a lo cual afirmamos que dicho documento D4 falla igualmente en anticipar o sugerir la caracterización que define a la presente invención.

Dicho esto, nos permitimos mencionar que las divulgaciones del documento D4 son completamente **inespecíficas** y no guían ni aproximan mínimamente a la persona normalmente versada en la materia a la presente invención, hecho que solicitamos sea tenido en cuenta como muestra de su no obviedad.

Asimismo, concluimos que las divulgaciones combinadas de los documentos D1 y D2 no proporcionan el debido sustento documental a la objeción del señor Examinador, la cual demuestra su total falta de fundamentos en vista de los comentarios y evidencias aquí presentados y cuyo retiro solicitamos respetuosamente.

Finalmente, con la única intención de ratificar la plena patentabilidad del proceso que aquí se reivindica, nos permitimos expresar que este exhibe una serie de **ventajas**, a saber:

- i. En primer lugar, la ejecución del proceso reivindicado bajo un rango de temperaturas entre 35 °C y 50 °C permite **disminuir los tiempos de filtración** empleados en la purificación de la solución de anticuerpos, **optimizando** de esta manera los procesos ya conocidos en el estado de la técnica.
- ii. Los Ejemplos 4 a 6 incluidos en el capítulo descriptivo de la presente solicitud revelan que la solución concentrada de anticuerpos obtenida mediante la ejecución de proceso reivindicado se encuentra **sustancialmente libre de agregados**, lo cual constituye un factor favorable en términos de presentación y aceptabilidad del producto final teniendo en cuenta que éste se encuentra completamente terminado y listo para su administración.

Así las cosas, solicitamos las anteriores ventajas sean tenidas en cuenta como muestra del aporte que simboliza la presente invención en el contexto técnico en que se desarrolla, lo cual ratifica aún más la patentabilidad de la misma.

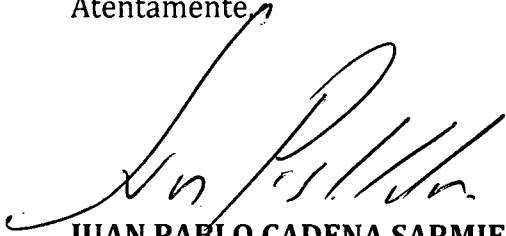
En este sentido, retomando el numeral ii. previamente expuesto, llamamos la atención sobre el hecho de que según lo enseñado por los documentos D1, D2 y D4, era de esperarse que el aumento de temperatura ocasionara **precipitación de proteínas** favoreciendo la aparición de agregados y turbidez en la solución concentrada.

Contrario a esto, el proceso de la presente invención a pesar de ser ejecutada a altas temperaturas, logra un producto **sustancialmente libre de agregados**, por lo que es evidente que tal resultado constituye un **efecto inesperado** que no habría podido ser predicho por el versado en la materia dado que se opone completamente a los conocimientos generales del campo técnico.

Considerando lo dicho, solicitamos sea reconocido que las anteriores **ventajas y efectos inesperados** constituyen indicios contundentes del nivel inventivo de la presente invención, los cuales respaldan y demuestran de manera concluyente el cumplimiento del requisito en mención e invalidan las conclusiones emitidas en su contra por su Despacho.

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.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41