

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0006156

Asunto: Solicitud de patente para: UN MÉTODO PARA
MANUFACTURAR UNA PROTEÍNA ACUMULADA EN EL
ESPACIO PERIPLÁSMICO DE UNA CÉLULA HOSPEDERA

Solicitante: UCB BIOPHARMA SPRL

Fecha de solicitud: 21 de junio de 2017

RESPUESTA AL PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RICNÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 10054, notificado por fijación en lista el 17 de agosto de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad, aporto un Capítulo Reivindicatorio Modificado, conformado por 11 Reivindicaciones, en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2, 6, 10, 12 y 13.
- La Reivindicación 1 se modifica para aclarar que es en el periplasma de una célula procariota donde se expresa la proteína incluida en el método reclamado, especificar que el potencial Redox de tal amortiguador está por debajo de 0 mV y describir en mayor detalle la etapa d) del método especificando el rango de temperatura y el tipo de proteína. Esta modificación tiene sustento en la página 2 líneas 3-7 y página 10 líneas 9-19 del Capítulo Descriptivo.
- Se incluye la nueva Reivindicación 2, la cual tiene sustento en la página 13 párrafo 6 a 13 del Capítulo Descriptivo.
- Se incluye la nueva Reivindicación 3, la cual tiene sustento en la página 16 líneas 6-13 del Capítulo Descriptivo.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC., 110221 - COLOMBIA Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002- COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

- Las características técnicas esenciales de la antigua Reivindicación 10 son incluidas en la nueva Reivindicación 9.
- Las reivindicaciones correspondientes, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representado no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. TITULO

Respecto de la observación concerniente al título, el Solicitante aporta un nuevo título para clarificar únicamente la materia reclamada:

*“UN MÉTODO PARA MANUFACTURAR UNA PROTEÍNA ACUMULADA EN EL ESPACIO
PERIPLÁSMICO DE UNA CÉLULA HOSPEDERA”*

Dicho título, del cual se han eliminado las expresiones no claras, guarda correspondencia con los términos utilizados en encabezamiento de la Reivindicación 1.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

En respuesta a las objeciones elevadas por el Examinador, me permito señalar, en primer lugar, que se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2, 6, 10, 12 y 13, por lo cual solicito se den por superadas las objeciones al respecto.

Por otra parte, con respecto a la nueva Reivindicación 1, me permito resaltar que esta fue modificada de tal manera que la persona medianamente versada en la materia podría

entender sin ambigüedades la materia reclamada. Particularmente, la nueva Reivindicación 1 fue modificada para referirse a células procariotas, la proteína de interés se ha limitado a los anticuerpos o fragmentos de los mismos, y se ha incluido un rango de temperatura específico, lo cual corresponde a una franca generalización de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo. De acuerdo con esto, las objeciones de claridad y concisión de la nueva Reivindicación 1 se dan por superadas.

Por otra parte, con relación los resultados a alcanzar objetados, quisiera señalar que la nueva Reivindicación 1 fue modificada para reclamar que *"el potencial redox está por debajo de 0 mV"*, lo cual no corresponde a un resultado a alcanzar, sino a una característica funcional de la invención. Así entonces, quisiera resaltar que de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC), las expresiones referentes a características funcionales son aceptadas, pues explican la función que cumple la invención¹. En el presente caso, dicha expresión no se refiere a cualquier método que hubiera llegado a tal característica, sino que se refiere a un método caracterizado por una serie de pasos específicos, que incluyen además que el potencial redox de un amortiguador se encuentre por debajo de 0 mV. Por lo tanto, la expresión a la que se refiere el Examinador no solo es aceptable, sino que permiten entender con mayor claridad la invención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar que en el Capítulo Descriptivo desde la página 16 línea 24, hasta la página 17, línea 21, se describen diferentes maneras para controlar el potencial redox, las cuales serían del conocimiento de la persona medianamente versada en la materia y corresponderían a características no esenciales de la invención. Por lo tanto, incluir las condiciones específicas a las cuales se controla el potencial redox en la Reivindicación 1 de la presente invención, únicamente limitaría el alcance de la protección de la patente y restringiría injustificadamente el alcance de la protección sobre la cual tiene derecho el Solicitante.

En cuanto a las objeciones relacionadas con la falta de soporte de las Reivindicaciones 6 a 8 y 10, quiero llamar respetuosamente la atención del Examinador a lo divulgado en el Capítulo Descriptivo en la página 23 líneas 6 a 25, en donde se describe que existe una

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.4

relación inversamente proporcional entre la temperatura de la etapa de tratamiento térmico y su duración, lo cual corresponde a información ampliamente conocida en el campo técnico. Por lo tanto, los valores específicos para las condiciones de temperatura y duración del proceso corresponderían a una cuestión de optimización simple por parte de la persona medianamente versada en la materia y no habría necesidad de limitarlos solamente a los valores ensayados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo.

De esta manera, deseo señalar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho conocido que los ejemplos específicos son únicamente ilustrativos y de ninguna manera limitan el alcance de la invención desarrollada. Así mismo, un inventor está en todo su derecho de reclamar protección para la totalidad el concepto inventivo desarrollado, el cual en este caso corresponde a todas las posibles temperaturas, tiempos de duración de la etapa de tratamiento y valores de pH de la solución amortiguadora. No existe obligación alguna de realizar una limitación exclusivamente a las modalidades o compuestos que se encuentren probados o sustentados en los ejemplos, de hecho la propia guía de la SIC en su numeral 2.7.2 establece que:

“...la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción.” pp. 93

En este orden de ideas, restringir la materia reclamada únicamente a las condiciones ensayadas dentro de los ejemplos limitaría injustificadamente el alcance de la protección al cual el inventor tiene derecho. De hecho, reclamar que dentro del método de la invención se involucra un rango de temperatura entre 55°C-65°C o 30°C-70°C y un pH ente 6 a 9 son generalizaciones razonables de los ejemplos específicos revelados dentro del Capítulo Descriptivo, y dichos ejemplos proporcionan soporte suficiente para toda la materia reclamada en la presente invención, lo que es aún más claro a la luz del Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado adjunto de este memorial.

En cuanto a la objeción hecha con respecto a la Reivindicación 9, me permito señalar que esta fue modificada para especificar que “*el pH del amortiguador es, o se ajusta a un pH de 6 a 9*”. Por lo tanto, solicito amablemente se de por superada la objeción al respecto.

Por último, en respuesta a la objeción acerca de las Reivindicaciones 12 a 14, me permito llamar nuevamente la atención del Examinador en cuanto al Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde las características de las antiguas Reivindicaciones 12 y 13 fueron incluidas en la nueva Reivindicación 1, en donde la proteína de interés fue limitada a anticuerpos o fragmentos de los mismos. Así entonces, quisiera señalar que según la página 15 líneas 4 a 25 del Capítulo Descriptivo, se explica que el método reclamado, en donde el controlar el potencial redox, es adecuado para la obtención de anticuerpos debido a la presencia de enlaces disulfuro, los cuales son críticos para mantener su estructura, y por lo tanto, su actividad biológica. De acuerdo con lo anterior, las objeciones de la claridad de las Reivindicaciones 12 a 14 se dan por superadas.

Con base en todo lo anterior, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona medianamente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO.

El Examinador indica que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera clara ni suficiente para que una persona normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla debido a que únicamente existe soporte para un método de purificación de un anticuerpo contra el antígeno TNF, en donde la fase de cultivo se lleva a cabo a través de dos metodologías de fermentación denominadas A y B, que comprenden cepas diferentes de E. coli con modificaciones genéticas específicas y diferentes condiciones de inducción de la proteína.

A este respecto me permito indicar que el Capítulo Descriptivo es de hecho suficiente ya que cumple con todos los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486. A saber, dicho artículo establece que el Capítulo Descriptivo debe divulgar la invención de una manera suficientemente clara y completa para ser entendida y para que una persona medianamente versada en la materia pueda llevarla a cabo. El Capítulo Descriptivo de la invención deberá indicar el nombre de la invención e incluir la siguiente información:

- a) El sector tecnológico al que se refiere o al cual se aplica la invención;
- b) La tecnología anterior conocida por el solicitante que fuese útil para la comprensión y el examen de la invención, y las referencias a los documentos y publicaciones anteriores relativas a dicha tecnología;
- c) Una descripción de la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.
- d) Una reseña sobre los dibujos, cuando los hubiera;
- e) Una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias de los dibujos, de ser estos pertinentes; y,
- f) Una indicación de la manera en que la invención satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, si ello no fuese evidente de la descripción o de la naturaleza de la invención.

En este caso en particular, el Capítulo Descriptivo proporciona claramente toda la información mencionada anteriormente de la siguiente manera:

- a) Página 1 Líneas 4-9;
- b) Página 1 a la página 4 línea 18;
- c) Página 8 línea 15 a página 35, resumen de la Solicitud;
- d) Página 4 a la página 8 línea 14;
- e) Página 8 línea 15 a página 35;
- f) Página 4 línea 15-19, página 36 a 49.

Consecuentemente, en vista del contexto de la invención es claro que el Capítulo Descriptivo que se adjunta en la presente solicitud cumple con todos los requisitos que el artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE UNIDAD DE INVENCION

El Examinador ha presentado el argumento de que la invención carece de unidad, y ha propuesto dos grupos inventivos como sigue:

- **Grupo I:** *Un método para manufacturar un anticuerpo recombinante se une específicamente a TNF-alfa expresado en una célula hospedera, caracterizado porque comprende: a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína, b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular, c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y d) someter las células hospederas a tratamiento con calor en donde el potencial rédox de tal amortiguador se mantiene por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor (Reiv. 1-14) y*
- **Grupo II:** *Un método para manufacturar una proteína de interés o un anticuerpo que se une específicamente a CD154 en donde tal proteína es expresada en una célula hospedera, caracterizado porque comprende: a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína, b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular, c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y d) someter las células hospederas a tratamiento con calor en donde el potencial rédox de tal amortiguador se mantiene por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor. (Reiv. 1-14).*

En cuanto a esta objeción, quiero llamar la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado, en donde el concepto inventivo en común de la presente invención corresponde al método para producir un anticuerpo o fragmentos de los mismos, mediante la serie de pasos reclamados en la Reivindicación 1, independientemente de su sitio de unión (TNF-alfa o CD154), ya que, tal y como se explicó anteriormente este método es adecuado para producir anticuerpos o en particular, fragmentos de unión a anticuerpo (Fabs).

De acuerdo con lo anterior, la Reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de la misma, comparten el mismo concepto inventivo, el cual es general y único. Por lo tanto, se solicita respetuosamente dar por superada la objeción de unidad de invención.

VI. ESTADO DE LA TÉCNICA

En el señalado Oficio 10054 el Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006054063	"Process for obtaining antibodies"	26 de mayo 2006
D2	Art 1 ²	"Expression and Characterization of Recombinant Anti-Rh(D) Antibodies on Filamentous Phage: A Model System for Isolating Human Red Blood Cell Antibodies by Repertoire Cloning"	15 de abril 1994

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD.

El Examinador establece que la Reivindicación 1 y 2 carecen de novedad de acuerdo con lo divulgado en D1. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

En primer lugar, me permito señalar las modificaciones hechas al capítulo Reivindicatorio en el cual se especifica en la nueva Reivindicación 1 que *"el potencial Redox está por debajo de 0 mV"*. En cuanto a esta modificación, me permito resaltar que no se trata de un resultado a alcanzar, como lo afirma el Examinador, en cuanto a que de acuerdo con lo divulgado en el Capítulo Descriptivo en la página 15, líneas 14-25:

"El potencial rédox del ambiente es particularmente crítico para las dinámicas de los enlaces disulfuro entre los grupos tiol en los residuos de cisteína presentes en las moléculas de proteína. Cuando se reducen, tales enlaces disulfuro son interrumpidos alterando los grupos tiol correspondientes (-SH). Las moléculas de anticuerpo tienen varios enlaces disulfuro, los cuales son críticos para mantener su estructura, y por lo tanto, su actividad biológica. Algunos de estos enlaces disulfuro son más accesibles que otros para reducir y/u oxidar especies presentes en el ambiente dada su posición dentro de la molécula, y consecuentemente, más susceptibles a interrupción.

De acuerdo con lo anterior una persona versada en la materia sabría que *"el potencial rédox está por debajo de 0 mV"* corresponde a una característica del método para llevar a cabo una correcta manufactura de la proteína deseada. Particularmente, mantener el potencial rédox por debajo de 0 mV es una condición esencial del método de manufactura y no un resultado a alcanzar. Adicionalmente, el valor del potencial rédox que especifica la Reivindicación 1, es una condición de operación y una característica técnica esencial del método la cual debe considerarse dentro del análisis de novedad de la presente invención.

² <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/83/8/2334.full.pdf>

Adicionalmente, con el fin de aclarar y limitar la materia reclamada en esta solicitud, el método de la Reivindicación 1 se modificó para referirse específicamente a las células procariotas, la proteína de interés se limitó a los anticuerpos o fragmentos de los mismos y se incluyó un rango de temperatura específico en la etapa d). Teniendo en cuenta lo anterior, D1 se diferencia de la presente invención en que D1 no menciona nada acerca de un potencial redox por debajo de 0 mV con este rango de temperatura y estas características técnicas esenciales.

Así las cosas, D1 no enseña la invención de la presente invención. De hecho, quisiera resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.³ . Así mismo, el Tribunal ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que “(...) Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.⁴ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador.

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que las Reivindicaciones 3-13 carecen de nivel inventivo a la luz de las divulgaciones de los citados documentos D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador por las siguientes razones.

En primer lugar, como se mencionó anteriormente, se presenta un Capítulo Reivindicatorio Modificado en donde se modifica la Reivindicación 1 como sigue:

Un método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en el periplasma de una célula procariota hospedera, caracterizado porque comprende:

³ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

⁴ Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

- a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína,*
- b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular,*
- c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y*
- d) someter las células hospederas a tratamiento con calor realizado a una temperatura de 30°C a 70°C en donde el potencial Redox de tal amortiguador está por debajo de 0 mV durante tal tratamiento con calor; en donde dicha proteína es un anticuerpo recombinante o un fragmento de anticuerpo recombinante.*

Por consiguiente, un cultivo de células que expresan una proteína de tipo anticuerpo recombinante o un fragmento de anticuerpo recombinante es sometido a un tratamiento térmico bajo unas condiciones específicas de operación después de ser depositadas en una solución amortiguadora, el producto de este método puede ser sometido a un proceso de recuperación. tal como lo menciona la Reivindicación 2.

Así entonces, vale la pena resaltar el método de manufactura de una proteína recombinante reclamado en la Reivindicación 1, menciona claramente una etapa adicional b), la cual no se nombra en ninguno de los documentos citados anteriormente. Adicionalmente, el proceso reivindicado separa una solución o suspensión de dichas células que expresan la proteína de interés y utiliza directamente esta solución (solución amortiguadora-proteína expresada) en la siguiente etapa del proceso, descartando las células ya tratadas.

Ahora bien, con respecto a D1, este divulga métodos para la manufactura de anticuerpos recombinantes de calidad terapéutica. Particularmente, D1 se relaciona con métodos para incrementar la obtención de anticuerpos funcionales a partir de fermentaciones a gran escala donde la muestra cultivada es sujeta a un tratamiento que no implica lisis. Por lo tanto, además de las diferencias mencionadas anteriormente, D1 no discute el uso de un potencial redox por debajo de 0 mV, ni tampoco especifica una recuperación o separación de la solución obtenida después de la fermentación. Es decir, D1 no menciona nada de utilizar únicamente la solución con la proteína expresada y la solución amortiguadora lo cual aumentan considerablemente la pureza de la solución de interés.

De esta manera, el efecto técnico asociado a las diferencias mencionadas anteriormente puede ser evidenciado en cuanto a la pureza de la solución final tal como se describe en los Ejemplos 4 y 5 y en la página 49 de la presente invención, en donde los datos demuestran la importancia de mantener un ambiente de reducción (potencial rédox bajo) durante la etapa de calentamiento para permitir una reducción significativa en los niveles de impurezas relacionadas con el producto durante la extracción de la proteína.

Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia basada en D1 no hubiera pensado que el uso de un potencial rédox bajo disminuye los niveles de impurezas relacionadas con el producto durante la extracción de proteína. De hecho, una persona basada en las enseñanzas de D1 únicamente utilizaría la atmosfera de N₂ para hacer la extracción de la proteína.

Por otra parte, D2 como documento complementario, describe el uso de una cámara de cavitación de nitrógeno como parte del proceso de purificación de proteínas. Sin embargo, en estas cámaras, el nitrógeno se utiliza para crear una alta presión que produce la lisis de las células, lo que da como resultado un sobrenadante viscoso (que resulta, entre otras cosas, de la presencia de ácidos nucleicos) tal como se menciona en la página 2336, segunda columna primer párrafo. Este proceso de purificación es muy diferente al reclamado en la Reivindicación 1 de la presente invención, ya que tal y como se mencionó anteriormente, el método reclamado realiza una extracción de la proteína de interés del periplasma en la solución amortiguadora, descartando posteriormente las células residuales. De hecho, la solución amortiguadora con la proteína de interés es el material de partida de una posible purificación adicional, tal y como se menciona en la página 2 del Capítulo Descriptivo de la presente invención

"Antecedentes de la invención"

La proteína es entonces recuperada por medio de someter las células recolectadas a un proceso de extracción de proteína el cual involucra liberar la proteína del periplasma en solución y remoción subsecuente de desechos celulares y otras impurezas.

El hecho de hacer una previa extracción de la mezcla de las células hospederas, la proteína expresada y la solución amortiguadora, aumentan el nivel de pureza de la solución final, lo

cual hace que el proceso o paso de purificación sea opcional y no obligatorio como en los métodos descritos en el arte previo. Prescindir de una etapa adicional en el método de manufactura de una proteína no solo optimiza el proceso de obtención sino también disminuye los costos de operación y aumenta la pureza del producto final.

Adicionalmente, en D2 no se menciona que un cierto potencial Redox sea beneficioso o deseable en la extracción de las proteínas, lo cual si es reclamado y sugerido por la presente invención.

Por esta razón, la presente invención presenta nivel inventivo frente al arte previo citado y no hay ninguna enseñanza o sugerencia en D2 que dirija a un experto en la materia a partir de las enseñanzas de D1 a considerar la posibilidad de aplicar un potencial redox específico durante una forma completamente diferente de purificación de proteínas basada en la extracción selectiva de proteínas periplásmicas, en cambio a usar la célula completa como lo hacen los presentes métodos mencionados en D1 y D2.

En consecuencia, teniendo en cuenta lo anterior, considero pertinente señalar que el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina establece que se considera que las invenciones tienen nivel inventivo si la materia reclamada tiene una estructura inesperada y efectos sorprendentes o mejorados. En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Examinador sin llevar a cabo actividad inventiva.

Asimismo, quisiera señalar que, acorde al Artículo 18 de la Decisión 486, una invención tiene nivel inventivo cuando no hubiese resultado obvia ni se hubiera derivado de manera evidente del estado de la técnica para la persona medianamente versada en la materia. Así entonces, el análisis de nivel inventivo no debería basarse en si la invención era - **posible de obtener** -, pues esto haría todas las invenciones obvias haría que el sistema de patentes fuera inviable. En otras palabras, lo que debería hacer parte del análisis no es lo que la persona medianamente versada en la materia podría haber hecho en la fecha de prioridad sino lo que habría hecho teniendo en cuenta de sus conocimientos en el área y lo enseñado en el arte previo. Además, no puede basarse el análisis tampoco en si la invención es -**mejor**- que el arte previo o si presenta efectos mejorados, o si existe un

documento que invite al científico a llevar a cabo investigación, sino únicamente en si la invención resulta obvia o evidentemente derivable del arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente, no aplica para el presente caso.

En conclusión, una persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, toda vez que el arte previo citado en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo es claro que dicha invención no puede ser considerada obvia a partir de dicho arte previo.

IX. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 11 Reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en el periplasma de una célula procariota hospedera, caracterizado porque comprende:

- a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína,
- b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular,
- c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y
- d) someter las células hospederas a tratamiento con calor realizado a una temperatura de 30°C a 70°C en donde el potencial de tal amortiguador está por debajo de 0 mV durante tal tratamiento con calor;

en donde dicha proteína es un anticuerpo recombinante o un fragmento de anticuerpo recombinante

2. Un método de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende además una etapa de recuperación de la proteína de interés extraída de las células hospederas en la etapa d).

3. Un método de conformidad con las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la fase gaseosa en el contenedor se desplaza con un gas inerte seleccionado de nitrógeno (N₂), argón y helio.

4. Un método de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado porque se agrega nitrógeno (N₂) a la fase gaseosa del contenedor.

5. Un método de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque tal fase gaseosa contiene al menos 25 50% de N₂.

6. Un método de conformidad con la Reivindicación 4 o 5, caracterizado porque tal N₂ se agrega al contenedor como una cubierta en la fase gaseosa del contenedor o rociando el N₂ a través de la muestra.

7. Un método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque tal la etapa de tratamiento con calor se realiza de 55°C a 65°C.

8. Un método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque tal temperatura se mantiene por 1 a 18 horas.
9. Un método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque se mide el pH del amortiguador después de la adición a las células hospederas y previo al tratamiento con calor y en donde el pH del amortiguador es, o se ajusta a un pH de 6 a 9.
10. Un método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque la proteína es una proteína recombinante codificada en un vector de expresión.
11. Un método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque tal anticuerpo recombinante o fragmento de anticuerpo recombinante se une específicamente a TNF-alfa o CD154.