

CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. Un método para reducir el contenido del Factor XI (FXI) y/o del Factor XIa (FXIa) en una composición de inmunoglobulinas derivada de plasma, el método comprendiendo los pasos de:

- (a) proveer una composición de inmunoglobulinas derivada de plasma que comprende inmunoglobulinas IgG y FXI y/o FXIa;
- (b) poner la composición de inmunoglobulinas derivada de plasma en contacto con una resina de intercambio catiónico dispuesta en una columna de cromatografía bajo una primera condición de solución que comprende un pH de no más de 6,0 y una conductividad de no más de 11 mS/cm para unir las inmunoglobulinas IgG y por lo menos una fracción de FXI y/o FXIa a la resina de intercambio catiónico;
- (c) eluir las inmunoglobulinas de la resina de intercambio catiónico poniendo la resina de intercambio catiónico en contacto con un amortiguador de elución que comprende un pH de al menos 7,5 y una conductividad de al menos 15 mS/cm para formar un eluato que comprende una porción de cabeza y porción de estabilización; y
- (d) recolectar la porción de cabeza del eluato separadamente de la porción de estabilización del eluato,

en donde la porción de cabeza del eluato comprende una composición de inmunoglobulinas IgG que tiene una cantidad reducida de actividad amidolítica en comparación con la composición inicial y la porción de estabilización del eluato contiene una alta concentración de actividad amidolítica comparado con la porción de cabeza; y

en donde el amortiguador de elución comprende entre 100 mM y 300 mM de glicina.

2. El método de la Reivindicación 1, en donde el amortiguador de elución comprende una conductividad de al menos 20 mS/cm.

3. El método de la Reivindicación 1 ó 2, que comprende además un paso de lavado de la resina de intercambio catiónico que tiene las inmunoglobulinas y FXI y/o FXIa unidos a la misma con un amortiguador de lavado que comprende un pH no de no más de 6,0 y una conductividad de menos de 11 mS/cm antes de eluir las inmunoglobulinas de la resina de intercambio catiónico en el paso (c).

4. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la resina de intercambio catiónico es una resina de intercambio catiónico débil.
5. El método de la Reivindicación 4, en donde la resina de intercambio catiónico débil es una resina de intercambio catiónico de carboximetilo.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde el amortiguador de elución comprende un pH de entre 7,5 y 8,5.
7. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde el amortiguador de elución comprende entre 200 y 300 mM de cloruro de sodio.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, en donde la porción de cabeza del eluato consiste en no más de 70% del eluato.
9. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde el paso de recolectar la porción de cabeza del eluato separadamente de la porción de estabilización del eluato comprende recolectar eluato con un pH de no más de 7,0 separadamente del eluato que tiene un pH de más de 7,0.
10. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en donde el paso de recolectar la porción de cabeza del eluato separadamente de la porción de estabilización del eluato comprende monitorear el pH del eluato.
11. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde el paso de recolectar la porción de cabeza del eluato comprende los subpasos de:
 - (a) monitorear la densidad óptica del eluato a 280 nm (DO280);
 - (b) comenzar la recolección cuando la DO280 del eluato se eleva por encima de un primer umbral de DO280 de al menos 50 mAU; y
 - (c) terminar la recolección cuando la DO280 del eluato cae por debajo de un segundo umbral de DO280 de no menos de 1 o 2 AU.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 11, en donde el amortiguador de lavado comprende un pH de entre 5,0 y 6,0.
13. El método de la Reivindicación 12, en donde el amortiguador de lavado comprende un pH de $5,5 \pm 0,2$.
14. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en donde menos de un 50% del FXI y/o del FXIa unido a la resina de intercambio catiónico en el paso (b) está presente en la porción de cabeza del eluato recolectado en el paso (d).
15. El método de la Reivindicación 14, en donde la cantidad de FXI y/o FXIa se determina mediante un ensayo de actividad amidolítica usando un sustrato específico de FXIa.
16. El método de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, en donde la composición de inmunoglobulinas derivada de plasma provista en el paso (a) es un precipitado de la fracción de plasma en suspensión seleccionado del grupo que consiste en un precipitado de la Fracción I, un precipitado de la Fracción I+II+III, un precipitado de la Fracción II+III, la Fracción IV-1, un precipitado A de Kistler-Nitschmann, un precipitado B de Kistler-Nitschmann, una fracción II de Cohn, un consorcio de Cohn y fracciones I o II+III de Cohn y un precipitado modificado de los mismos.
17. El método de la Reivindicación 16, en donde la composición de inmunoglobulinas derivada de plasma provista en el paso (a) es un precipitado de la Fracción II en suspensión.

Señor Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. 14-060.700

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO PARA REDUCIR EL
POTENCIAL TROMBOEMBÓLICO DE UNA COMPOSICIÓN DE
INMUNOGLOBULINA DERIVADA DE PLASMA

Solicitante: BAXALTA INCORPORATED; BAXALTA GMBH

Fecha de solicitud: 20 de marzo de 2014

RESPUESTA AL SEGUNDO EXAMEN DE FONDO

Yo, ANDRÉS RINCÓN 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 7377, notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 17 reivindicaciones en las que se incluyeron las características técnicas de la antigua Reivindicación 8 en la nueva Reivindicación 1. Asimismo, todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con todos los cambios anteriormente mencionados.

Estas modificaciones se ajustan al 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.

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

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

El Examinador sostiene que la presente invención carece de claridad y de concisión. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. En primer lugar, considero superada cualquier objeción relacionada con la amplitud excesiva del método reclamado pues se incluyeron las características esenciales de la antigua Reivindicación 8 en la nueva Reivindicación 1, tal como lo mencioné en el numeral I del presente memorial.

Con respecto a las expresiones "*al menos*", "*de no más*", "*de menos de*", "*no más de*", "*de más de*", "*no menos*" y "*menos de*" se presenta respetuosamente que tales expresiones son perfectamente claras para cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que establece los requisitos mínimos y máximos que la presente invención debe cumplir para poder reproducirse. Además, resulta incongruente el argumento sobre el hecho que no se permita distinguir la invención del estado de la técnica, ya que en el ítem 5 del oficio cita dos documentos de arte previo. Por consiguiente, es evidente que dichas expresiones sí permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

Respecto a las Reivindicaciones 3 y 13, deseo aclarar que Solicitante tiene derecho a reclamar protección por todo el concepto inventivo desarrollado, que en la presente solicitud abarca el proceso mencionado en la Reivindicación 1. Como tal, la patentabilidad de las reivindicaciones de proceso radica en la novedad y la no obviedad de dicho proceso. Las realizaciones que contienen elementos adicionales (por ejemplo, cualquier combinación de excipientes, vehículos, cantidades, en reivindicaciones dependientes, etc.), caen dentro del alcance de la invención y están protegidas por las reivindicaciones. En consecuencia, las reivindicaciones no necesitan reclamar elementos no esenciales de la invención, sino más bien solo características que los distinguen del arte previo. Proporcionar detalles adicionales solo limitaría la protección de la patente y restringiría injustamente el alcance de la protección a la que el solicitante tiene derecho. De hecho, las Reivindicaciones 3 y 13 indican claramente que se aplica una etapa en la que el lavado se realiza con un tampón de lavado que comprende un pH de no más de 6,0 y una conductividad de menos de 11 mS/cm antes de eluir las inmunoglobulinas del intercambio catiónico resina en el paso (c). En consecuencia, cualquier persona medianamente versada en la materia puede comprender los el alcance de tales pasos y puede, sin duda, realizar

dicho paso. La esencia de este argumento también aplica en contra las objeciones contra las Reclamaciones 16 y 17, respectivamente.

En relación con la objeción sobre el término "AU", considero que el Examinador no comprende completamente la invención y, por lo tanto, se opone a dicho término. De hecho, deseo aclarar que AU corresponde a las Unidades de Absorbancia que es un valor adimensional atribuido y utilizado para los diferentes materiales eluidos cuando se realiza el proceso de la presente invención. En consecuencia, deseo aclararle al Examinador que no hay forma de utilizar las Unidades SI, ya que corresponde a un valor adimensional y que dicho valor difiere según el equipo; y que dicha medición es un valor relativo que depende de la OD280 de los eluidos.

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.

III. ARTE PREVIO

El Examinador considera dos documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención.

D1, referido al documento US20010051708 titulado *"Process for producing immunoglobulins for intravenous administration and other immunoglobulin products"* divulga un proceso para purificar inmunoglobulinas, tales como inmunoglobulina G (IgG) a partir de plasma crudo o de una fracción de proteínas del mismo (Pág. 1, Párr. [002]).

D2, referido al documento US20100330071 titulado *"Method to produce a highly concentrated immunoglobulin preparation for subcutaneous use"* divulga un método para preparar concentrados de inmunoglobulina humana para uso terapéutico a partir de plasma o de una fracción de plasma; el método comprende la pre-purificación y un paso de cromatografía de intercambio aniónico que se lleva a cabo a pH alcalino, que permite a

las inmunoglobulinas ser retenidas en el soporte cromatográfico y fraccionadas y permite obtener concentrados de IgA e IgM (Pág. 1, Resumen).

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador considera que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de D1 y D2. Respetuosamente difiero de la opinión del Examinador.

En primer lugar, deseo aclarar que D1 y D2 fueron citados tanto en la primera acción oficial como en la resolución de negación. De hecho, tras la presentación del Recurso de Reposición, la misma Oficina revocó su decisión al afirmar que dichos documentos no proporcionaban suficientes enseñanzas para llegar a la presente invención. Por consiguiente, considero que la Oficina no solamente ya había realizado este análisis y se había pronunciado al respecto, sino que ahora va en contravía de su propia posición sobre materia ya estudiada.

Adicionalmente, deseo poner de presente que el Examinador no elevó objeción alguna de claridad, novedad o nivel inventivo sobre la antigua Reivindicación 8. Por consiguiente, se entiende que el contenido de dicha reivindicación cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Teniendo en cuenta lo anterior, y en vista que se incluyeron las características técnicas de la antigua Reivindicación 8 en la nueva Reivindicación 1, ésta debe considerarse como novedosa, inventiva y que cumpla el requisito de aplicación industrial.

No obstante a lo anterior, el método para reducir el contenido del factor XI (FXI) y/o del Factor (FXIa) en una composición de inmunoglobulinas derivada de plasma es inventivo frente al procedimiento divulgado en D1 y el proceso divulgado en D2:

Las diferencias del método reivindicado con respecto al procedimiento de D1 son las siguientes:

No existe sugerencia en D1 que el contenido de FXI/FXIa (es decir, actividad amidolítica) de una composición de inmunoglobulina pueda ser reducida basada en la separación de la porción de estabilización y de la porción de cabeza del eluato de acuerdo con las

actividades amidolíticas en una elución de paso simple como el proporcionado por la solicitud.

D1 no divulga métodos adecuados para reducir ACA/FXI/FXIa en una composición de Ig derivada de plasma que comprende los pasos (a), (b), (c) y (d) de la reivindicación 1.

D1 sugiere recolectar todo el eluato y por lo tanto en contraste con la solicitud, el método divulgado allí no es adecuado para reducir contenido de factor XI y/o factor Xia en una composición de inmunoglobulina derivada de plasma, como lo hace la reivindicación 1 de la solicitud.

D1 divulga que el pH es preferiblemente mantenido por debajo de 6 (Descripción, Par. 0034), específicamente 5.4 y por lo tanto el seleccionar un pH de 7.5 como el de la solicitud no es obvio en vista de D1.

Las diferencias del método reivindicado con respecto al procedimiento de D2 son las siguientes:

No existe sugerencia en D2 que el contenido de FXI/FXIa (es decir, actividad amidolítica) de una composición de inmunoglobulina pueda ser reducida basada en la separación de la porción de estabilización y de la porción de cabeza del eluato de acuerdo con las actividades amidolíticas en una elución de paso simple como el proporcionado por la solicitud.

D2 no divulga métodos adecuados para reducir ACA/FXI/FXIa en una composición de Ig derivada de plasma que comprende los pasos (a), (b), (c) y (d) de la reivindicación 1.

D2 divulga que el pH es preferiblemente mantenido en el rango de 3 a 6 (Descripción, Par. 0044), y por lo tanto el seleccionar un pH de 7.5 como el de la solicitud no es obvio en vista de D2.

Con respecto al pH, una persona versada en la materia usaría un pH mucho más alto que el divulgado en D1 y D2, basado en sus conocimientos generales. Sin embargo, de acuerdo con los inventores, un mayor pH favorece a una rápida y completa elución de la IgG,

entonces la persona versada en la materia recolectaría el eluato como un todo no viendo la posibilidad de separar proteínas no deseadas(es decir, actividad amidolítica) separando la última parte del eluato (es decir, separando la porción de estabilización). Por lo tanto, D1 y D2 solo alejarían a la persona versada en la materia de la solicitud, pues lo motivaría a recolectar un único eluato y no una porción estabilizadora y una porción de cabeza como lo hace la solicitud.

Las diferencias resaltadas entre el método reivindicado con respecto a D1 y D2 tienen un efecto técnico asociado:

Separando la última parte del eluato-CM (es decir, separando la porción de estabilización del eluato, E2, de la porción de cabeza del eluato E1), los inventores sorprendentemente fueron capaces de substancialmente reducir las actividades pro-coagulantes (por ejemplo, actividades amidolíticas), así como agregados de la IgG preparada para la administración a pacientes (Ver, por ejemplo Tabla 10 de la descripción que muestra FXIa reducido en la primera parte del eluato-CM (E1)).

El análisis de los eluatos E1 y E2 (porciones estabilizadora y de cabeza, respectivamente) muestra una significativa reducción de la actividad amidolítica en la elución E1 (porción de estabilización) (Ver Tabla 18 de la descripción). La actividad amidolítica fue medida usando el sustrato SN13a. En el ejemplo 11 de la descripción se puede detallar esto.

Adicionalmente, como se puede ver en la Tabla 18 de la descripción, en la columna del sustrato SN13a existe una reducción significativa de la actividad amidolítica con un valor menor a 0.39 mU/ml FXIa. Por otro lado, el efecto es reproducible de acuerdo con las tablas 21 y 24 de la descripción las cuales en la columna del sustrato SN13a para E1 presentan una reducción significativa de la actividad amidolítica con valores de 1.15 mU/ml FXIa y 1.23 mU/ml FXIa respectivamente.

La reducción de actividades pro-coagulantes tiene ramificaciones importantes con respecto al uso de la formulación para tratamiento, es decir, existe un importante efecto obtenido por la diferencia encontrada entre el método reclamado y D1 y/o D2. Como es proporcionado por los inventores, Vivaglobin tiene una alta actividad amidolítica de 188.7 mmol/mL min para el sustrato PL-1, mientras SUBCUVIA, producido usando la elución de

paso simple y la recolección de la porción estabilizadora y de cabeza del eluato, tiene una actividad amidolítica de 22.1 mmol/mL min para el sustrato PL-1. Esta reducción en la actividad amidolítica resultaría en una reducción significativa en el riesgo asociado con un evento tromboembólico y por lo tanto es un producto terapéutico mejorado, presentando una ventaja técnica sobre el estado de la técnica.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención (MESPI) establece que las invenciones tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable del arte previo) o presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.¹ 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, así como su efecto técnico.

Quisiera añadir 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. El análisis de nivel inventivo no puede entonces basarse en si la invención era **-posible de desarrollarse-**, pues esto haría de todas las invenciones obvias y, tal y como se evidencia, existe. 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.

Los argumentos en los que se basa el Examinador muestran lo que podría llamarse un análisis en retrospectiva o “*análisis hindsight*” porque aunque D2 menciona algunas características, D2 no revela ninguna de las características esenciales reivindicadas ni hay ninguna enseñanza particular en D1 que motive la persona medianamente versada en la materia a realizar las modificaciones particulares. En otras palabras, el Examinador

¹ Oficina Internacional de la OMPI, *Manual Para El Examen de Solicitudes de Patente de Invención En Las Oficinas de Propiedad Industrial de Los Países de La Comunidad Andina* (Quito, Ecuador, 2004).

combinó las características estructurales mostradas anteriormente de D1 y D2, sin considerar las enseñanzas específicas de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención. Las objeciones del Examinador intentan encontrar las características esenciales de la invención reivindicada en porciones dispersas del arte previo, como un rompecabezas. En el presente caso, la mención simple y no relacionada de algunas características en el arte previo, no orienta inmediatamente la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención con los efectos específicos conseguidos.

En conclusión, cualquier persona medianamente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera específica, por lo que la presente invención reviste de nivel inventivo.

V. PETICIÓN

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.

VI. ANEXOS

Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 6 reivindicaciones;

Señor Director,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-22250-0843-0003-0

SAR\SAR\ID-302410\WPC22250

No. M-2018-302410\SAR