

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

**Referencia:** Expediente No. NC2017/0010845

**Asunto:** Solicitud de patente para: MÉTODO PARA AUMENTAR EL PORCENTAJE DE LAS ESPECIES MULTIMÉRICAS DE FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO-FRAGMENTO VARIABLE DE DISULFURO (FAB-DSFV) DEL ANTICUERPO MONOMÉRICO

**Solicitante:** UCB BIOPHARMA SPRL

**Fecha de solicitud:** 25 de octubre de 2017

## RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

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 No. 4827, notificado por fijación en lista el 19 de junio de 2019, estando dentro del plazo establecido para esto, toda vez que solicité prórroga adicional el 13 de agosto de 2019.

### I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- Se eliminó la expresión “*directa o indirectamente*” de las Reivindicaciones 1 y 29 (antigua Reivindicación 30). Así mismo, la expresión “*por ejemplo*” fue retirada de las Reivindicaciones 19 y 20 (antiguas Reivindicaciones 20 y 21).
- Las características técnicas de las antiguas Reivindicaciones 2 y 7 fueron incluidas en la Reivindicación 1.
- El término “*particular*” fue eliminado de la Reivindicación 5 (antigua Reivindicación 6) y la modalidad preferida allí referida fue incluida en la nueva Reivindicación 6.
- Se delimitó el agente reductor referido en la Reivindicación 1, de acuerdo con las enseñanzas de la página 13, líneas 14 a 20 y Tabla 15 del Capítulo Descriptivo.
- Se modificó el rango de concentración del anticuerpo en la composición referido en la antigua Reivindicación 18, nueva Reivindicación 20, de acuerdo con las enseñanzas de la página 19 (línea 19) del Capítulo Descriptivo.
- Todas las reivindicaciones, así como sus relaciones de dependencia fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones previamente detalladas.

## INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650  
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

[www.cavelier.com](http://www.cavelier.com)  
[cavelier@cavelier.com](mailto:cavelier@cavelier.com)

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 representada 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. EN CUANTO A LA CLARIDAD Y CONCISIÓN

En primer lugar, amablemente solicito al Examinador considerar como superadas las objeciones respecto de las expresiones “*por ejemplo*” y “*directa o indirectamente*”, toda vez que estas fueron completamente eliminadas del Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto.

Adicionalmente, deseo llamar la atención del Examinador sobre la delimitación proporcionada para el agente reductor mencionado en la Reivindicación 1, el cual fue definido de acuerdo con las enseñanzas de la página 13, líneas 14 a 20 y Tabla 15 del Capítulo Descriptivo, en donde además se incluyeron las características técnicas de la antigua Reivindicación 7 en cuanto a la proporción del agente reductor empleado en el método de la invención; por lo cual amablemente solicito que esta objeción sea tenida como superada.

Por otro lado, el Examinador señala que el método reclamado en la Reivindicación 1 no define de manera suficiente el objeto de la reivindicación y señala que se omiten etapas del proceso que en su criterio son esenciales para la obtención de monómeros de la molécula de anticuerpo.

Respecto de lo anterior, deseo señalar que la materia definida en la Reivindicación independiente 1 corresponde a una generalización razonable del concepto inventivo desarrollado por la Solicitante, en donde, se estipula de la mejor manera conocida por la Solicitante las etapas requeridas para aumentar el porcentaje del monómero en una composición de moléculas del anticuerpo. Por lo tanto, señalo que la inclusión de las características técnicas de las antiguas Reivindicaciones 2 y 7 en la Reivindicación 1 delimita de manera adecuada el objeto reclamado y en este sentido, la Solicitante se abstiene de proveer características adicionales que no se consideran esenciales al objeto reclamado. Especialmente, teniendo en cuenta que el arte previo no hace necesaria la delimitación de características adicionales a las ya incluidas, como se discutirá más adelante en el numeral V de este memorial, respecto de la altura inventiva de la materia reclamada.

En cuanto a la objeción respecto de las expresiones “*uno o más*” y “*al menos*”, señalo que la utilización de las mismas en el Capítulo Reivindicatorio delimita la materia reclamada de manera

clara para una persona normalmente versada en la materia, toda vez que permite abarcar la totalidad del concepto inventivo de la solicitud, y es evidente su significado. Por ejemplo, las expresiones “*al menos*” y “*uno o más*” en el contexto de la Reivindicación 1, implican que la molécula de anticuerpo cuya concentración es aumentada en su forma monomérica mediante el método de la presente invención comprende como mínimo un Fv con especificidad hacia un antígeno de interés, y un enlazador, sin embargo, en modalidades en las que la molécula de anticuerpo cuya concentración en forma monomérica se desea aumentar comprenda más de un dominio Fv o más de un enlazador, no conllevaría a una alteración del concepto inventivo de la presente solicitud, ni de su efecto técnico y por tanto, dichas modalidades deben ser abarcadas por la misma.

De acuerdo con lo anterior señalo que fijar un valor en estas características correspondería a una limitación injustificada del alcance de la invención, dejando por fuera del alcance de las mismas realizaciones cuyo concepto inventivo se sobrelapa con el de la presente solicitud. Por lo tanto, una delimitación como lo sugiere el Examinador permitiría que terceros empleen impunemente el desarrollo realizado por la Solicitante.

En cuanto a la objeción respecto de la falta de soporte de la materia reclamada en la Reivindicación 4 (antigua Reivindicación 5), deseo llamar la atención del Examinador sobre las enseñanzas de la página 13 (líneas 13 a 20) en donde se menciona glutatión como posible agente reductor. Por lo tanto, amablemente solicito se considere la presente invención como superada.

Adicionalmente, el Examinador señala que las características técnicas de las antiguas Reivindicaciones 7, 11, 19 y 20 carecen de soporte en el Capítulo Descriptivo. Respecto de lo anterior deseo llamar la atención del Examinador sobre las enseñanzas de las páginas 17 (línea 22), 19 (línea 9), 18 (línea 14) y 19 (línea 19), en donde las características técnicas de dichas reivindicaciones se encuentran completamente soportadas.

Por otro lado, en cuanto a la falta de concisión de la materia reclamada en dichas reivindicaciones, así como en las Reivindicaciones 32, 33, 35 y 36, deseamos señalar que la Solicitante tiene derecho a reclamar la totalidad del concepto inventivo de la solicitud y que los términos y expresiones empleados corresponden a una generalización razonable de las características técnicas esenciales del método reclamado, las cuales permiten para abarcar realizaciones particulares derivadas del concepto inventivo de la solicitud a fin de brindar una protección integral del objeto de la misma. Teniendo en cuenta lo anterior, argumento que la Solicitante no está en la obligación de incluir elementos no esenciales de la invención en las reivindicaciones, sino únicamente aquellas características que la distingan del arte previo, por lo tanto, teniendo en cuenta que el arte previo citado no revela ni sugiere la materia reclamada en la presente invención, como se discutirá en el numeral V de este memorial, la Solicitante se abstiene de realizar modificaciones adicionales respecto de lo sugerido por el Examinador, lo cual

implicaría una restricción injustificada de la materia reclamada y contravendrían el derecho de la Solicitante a abarcar la totalidad del concepto inventivo.

En conclusión, 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 del oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

**III. EN CUANTO AL CAPÍTULO DESCRIPTIVO**

El Examinador señala que el Capítulo Descriptivo no divulga de manera suficiente la invención y argumenta que éste se refiere a cualquier tipo de estructura de anticuerpo, sin mencionar los agentes reductores, concentraciones, duración de la incubación o el tipo y concentración de aminoácidos empleados en la purificación.

Respecto de lo anterior, amablemente deseo llamar la atención del Examinador sobre las enseñanzas de las páginas 13 a 21 del Capítulo Descriptivo, en donde claramente se describen los agentes reductores empleados y su concentración, así como las condiciones en las que se desarrolla el método. Por lo tanto, considerando además que el objeto reclamado en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto ha sido delimitado a una generalización razonable de la invención, de acuerdo con las modificaciones detalladas en el numeral I del presente memorial, amablemente solicito al Examinador considerar la objeción aquí discutida como superada.

**IV. ESTADO DE LA TÉCNICA**

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

| No. | Documento                     | Título                                                                                                            | Fecha de Publicación |
|-----|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| D1  | WO2006047340                  | <i>“Methods for refolding of recombinant antibodies”</i>                                                          | 04 de enero de 2006  |
| D2  | Olichon A., BMC Biotechnology | <i>“Heating as a rapid purification method for recovering correctly-folded thermotolerant VH and VHH domains”</i> | 04 de enero de 2006  |

**V. EN CUANTO AL NIVEL INVENTIVO**

El Examinador asegura que el objeto de la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas del arte previo citado.

Respecto de lo anterior, deseo señalar que el arte previo considerado como más cercano al presente desarrollo se refiere a un método de enriquecimiento y/o recuperación para obtener formas preferidas de proteínas, para el cual no se establecen etapas específicas del método que sean relevantes respecto de la presente invención. Particularmente, dicho documento no tiene como objetivo purificar selectiva y diferencialmente las especies monoméricas de un anticuerpo de interés. Si bien el método de D1 emplea un agente reductor/oxidante, dicho compuesto es empleado como agente de acoplamiento que, como lo revela la página 7 (líneas 9 y 10) en D1, tiene como función denaturar y renaturar el anticuerpo de interés, más no establece ni sugiere su idoneidad en una etapa de conversión térmica, como la llevada a cabo en el paso a) del presente método. En este sentido, señalo que la mención de dicha característica de manera aislada y no relacionada con los demás rasgos técnicos del método o con el efecto técnico de la invención, no es suficiente para determinar dicha solicitud de patente como la divulgación más cercana a la presente invención y resalta que dicho documento no es relevante para la patentabilidad del método de la solicitud.

Por otro lado, el Examinador señala que el presente método se diferencia del revelado en D1 por que comprende una etapa de conversión térmica (paso a.) y plantea que dicha diferencia es subsanada por las enseñanzas de D2, en donde se revela la purificación con calor del anticuerpo VHH RE3 o de la región VH mediante el calentamiento de los sobrenadantes durante 15 minutos a 70°C y luego enfriándolas sobre hielo por 20 min (D2, Pág. 2, Col. Der. Líneas 34-39). Posteriormente, se mide el espectro fluorimétrico de las proteínas no plegadas al incrementar progresivamente la temperatura a una razón de 30°C por hora partiendo de 15°C hasta 95°C y determinando los valores cada 0,2°C (Pág. 3, Col. Izq. Líneas 18-24).

Sobre este particular, deseo señalar que la purificación térmica referida en D2 se realiza a fin de eliminar proteínas bacterianas termosensibles de la mezcla en la que se obtienen las proteínas de interés y así obtener el anticuerpo VHH RE3 o la región VH de la proteína de interés producidas de manera recombinante, las cuales son termorresistentes. En este sentido, el gradiente de temperatura referido en D2 es empleado para purificar la proteína de interés de proteínas termosensibles y no para lograr mayores concentraciones de monómeros de la proteína de interés. Particularmente, si bien D2 indica que el método de dicha divulgación permitió obtener formas monoméricas de la proteína de interés, dicho documento reiteradamente concluye que la estabilidad y la mono-dispersión de la proteína purificada dependen directamente de la concentración de sal agregada al sobrenadante recuperado después de incubar en hielo durante 30 minutos la mezcla y centrifugar la misma, como lo revela D2 a continuación:

*“Estos resultados indican que la estabilidad de RE3 VHH fue fuertemente dependiente de la concentración de sal, dado que RE3 tiende a polimerizar y formar progresivamente agregados de gran tamaño en ausencia de NaCl”* – D2, página 3, col. izq., último párrafo.

*“La adición de 100 mM de NaCl fue suficiente para prevenir agregación y para obtener VHH en forma monomérica (Fig. 1).” – D2, página 3, col. izq., último párrafo.*

*“Los resultados confirman que los anticuerpos fueron expresados en su forma estable y nativa en el periplasma bacteriano y que su estructura nativa fue preservada durante la purificación de afinidad y recuperada después de la denaturación. Sin embargo, su estabilidad y mono-dispersión fueron estrictamente dependientes de las concentraciones de sal.” – D2, página 4, col. der., primer párrafo completo.*

Por lo tanto, a partir de las enseñanzas de D2 la persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incorporar una determinada concentración de sal para favorecer la obtención de formas monoméricas de la proteína a purificar. Sin embargo, la presente invención contradice dichas enseñanzas teniendo en cuenta lo establecido en la página 42, en donde se señala que:

*“El objetivo de la etapa de conversión es maximizar el porcentaje del monómero. En todos los intervalos investigados, los factores más significativos en el modelo en el % del monómero son la concentración y la temperatura del reductor. A mayores concentraciones 5 del reductor y a temperaturas más altas, el % de monómero se incrementó.” – Capítulo Descriptivo, página 91, líneas 1 a 6.*

En este sentido, resulta evidente que la presente invención contradice las enseñanzas del arte previo, toda vez que son la concentración y temperatura del reductor las características técnicas que favorecen el aumento de la concentración monomérica y no una concentración de NaCl que se incorpore en el método, lo que corresponde a un efecto técnico no anticipado por el arte previo citado.

Como se evidencia en las Figuras 5 y 6, así como en las Tablas 3 de la presente solicitud, altos porcentajes de monómero fueron obtenidos a una temperatura de 50°C a una concentración de 50 mM del agente reductor 2-mercaptoetilamina. Lo anterior evidencia que las enseñanzas del arte previo no subsanan las diferencias de D1 respecto de la presente invención, toda vez que son las características particulares del presente método, las que permiten alcanzar el efecto técnico de la invención.

Así las cosas, deseo llamar la atención del Examinador sobre las directrices de la *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* en donde se establece que un documento carece de nivel inventivo cuando

*“(…) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o*

*adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva". – GCESP, sección 2.13.5.1.<sup>1</sup>*

Por lo tanto, señalo que el Examinador falla en presentar un segundo documento cuyas enseñanzas en combinación con lo divulgado en D1 permitan inferir el objeto de la presente invención. En este sentido, señalo que el Examinador hace referencia a características técnicas dispersas en el arte previo, sin establecer una relación directa con el objeto de esta solicitud y no explica cómo una persona normalmente versada en la materia podría llegar a inferir las características esenciales de la presente invención a partir de las enseñanzas del arte previo citado. Con base en lo anterior, indico que la argumentación del Examinador evidencia un análisis en retrospectiva en donde no se subsanan las diferencias entre el arte previo y la presente invención y además no se establece una relación directa entre lo revelado en el arte previo y la presente invención. Por el contrario, el Examinador combina características aisladas y no relacionables de D1 y D2 sin tener en cuenta las enseñanzas específicas del arte previo y sus diferencias con la presente solicitud.

## VI. 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.

## VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 35 reivindicaciones.
2. Recibo de pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional.

Señora Directora,

**ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI**

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

---

<sup>1</sup> Superintendencia de Industria y Comercio (2014) "GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD". Sección 2.13.5.1, p. 131. Bogotá, Colombia.

COLO-22392-0841-0019-8  
LGV\LGV\ID-305537\WPC22392  
No. M-2019-305537\LGV