

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente NC2019/0009686
Solicitud de Patente de Invención – Fase Nacional Titulada “PROCESOS PARA LA EXTRACCIÓN, DESLIPIDIZACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINAS IgY Y FORMULACIONES CONCENTRADAS DE LAS MISMAS”
Solicitante: INVESTIGACIÓN APLICADA S.A. DE C.V.
Nuestra Re: P2019/000023

RESPUESTA AL OFICIO No. 3843 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA DEL 2 DE ABRIL DE 2020
(EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. En cuanto a la claridad de las Reivindicaciones, ese Despacho considera que la Reivindicación 2 no es concisa porque reclama de manera repetitiva la etapa (a) del proceso para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas, reclamada en la reivindicación independiente.

b. En atención a esta observación, informo que la Reivindicación 2 se retira del pliego reivindicatorio. Por lo tanto, las Reivindicaciones que presento junto con este memorial cumplen las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486.

2. a. Ese Despacho considera que la invención reclamada en la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de las publicaciones D1 (US20090238816) y D2 (Yokoyama H. et al., Poultry Science). En particular, ese Despacho proporciona los

siguientes argumentos para sustentar su posición frente a la altura inventiva de la Reivindicación 1.

El Examinador considera que la Reivindicación 1 de la presente invención no cumple el requisito de nivel inventivo y expone que la diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 1 y el proceso para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas a partir de yema de huevo divulgado de D1 consiste en:

- i) en que la deslipidización en D1 se realiza empleando cloroformo mientras que en el método reivindicado se utiliza HPMCP, y
- ii) en que la adición del azida de sodio en D1 se realiza en el último paso del método, mientras que en el método reivindicado el azida de sodio se utiliza en la primera etapa para diluir la yema.

El Examinador manifiesta que el efecto técnico asociado a dichas diferencias consiste en que el proceso para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas a partir de yema de huevo reivindicado en la presente invención permite incrementar los títulos de anticuerpos IgY respecto a lo obtenido sin dicho proceso. El incremento en la concentración va de 1.6 a 2.1 veces (Pág.16, Ejemplo 1 - Figura 1 – Capítulo descriptivo), lo cual permite mejorar el rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS, siendo efectivo en el tratamiento en porcinos que padecen dicho síndrome. En consecuencia, se podría utilizar un volumen menor para alcanzar la protección (Ejemplos 2 a 4 - Capítulo descriptivo).

Sobre esta base, se plantea en el Oficio que el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: *¿Cómo modificar el proceso para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas a partir de yema de huevo conocido en D1 con el fin de incrementar los títulos de anticuerpos e incrementar el rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS?*

El Examinador afirma que el incluir un agente deslipidizante tal como el hidroxipropilmetilcelulosaftalato (HPMCP) en una metodología de aislamiento de inmunoglobulinas IgG a partir de yema de huevo, ya está divulgado en el documento D2. Por lo tanto, considera que la invención es obvia.

b. En respuesta a los argumentos del Examinador, respetuosamente manifiesto mi desacuerdo y pongo a su consideración los siguientes argumentos que demuestran la altura inventiva de la presente invención.

En primer lugar es preciso identificar las diferentes técnicas existentes entre el método reclamado en la presente invención y aquel divulgado por D1, que fue considerado por ese Despacho como el documento del arte previo más cercano a la presente invención. Al respecto, pongo de presente que el método de la invención presenta diferencias adicionales a las indicadas por el Examinador en el Oficio técnico

Como bien reconoce el Examinador, dos de las diferencias entre el método de la presente invención y el de D1 son que: i) la deslipidización en D1 se realiza empleando cloroformo mientras que en el método reivindicado se utiliza HPMCP, y ii) en que la adición del azida de sodio en D1 se realiza en el último paso del método, mientras que en el método reivindicado el azida de sodio se utiliza en la primera etapa para diluir la yema.

Sin embargo, cabe distinguir entre los métodos que divulga **D1**, pues para el caso del *“Método clásico con sulfato de amonio”* la dilución de la yema se hace con agua sola, el cual además involucra realizar dos pasos en los que se adiciona sulfato de amonio al 25% y 40% de saturación, seguido de dos pasos de centrifugación. D1 no incluye el paso de adición de PEG antes de la centrifugación, ni lleva a cabo etapas de reposo como en la presente invención (Ejemplo 7, párrafos [0333] a [0341]).

En el caso del *“Método 1 alternativo con NaCl”* que se divulga también en el Ejemplo 7 de **D1** (párrafos [0343] a [0350]) se enseña que la dilución de la yema sea nuevamente con agua sola, es decir sin azida de sodio y se realizan dos pasos en los que se adiciona NaCl al 25% y 40% de saturación, seguido de centrifugación, sin antes emplear PEG ni las etapas de reposo de acuerdo con la presente invención. El método de la presente invención no involucra llevar a cabo los dos pasos en los que se adiciona NaCl seguido de dos centrifugaciones, sin emplear antes PEG.

Para el caso del “*Método 2 alternativo con cloroformo*” divulgado en el ejemplo 7 de **D1**, éste enseña que la dilución de la yema sea con la adición de buffer de fosfato de sodio a pH 7.6, sin azida de sodio, previo a la adición de cloroformo, sin almacenarse en refrigeración de 12 a 24 horas y sin separar el sobrenadante. Este método enseña que después de adicionar el cloroformo se llevan a cabo dos pasos de centrifugación, sin periodos de reposo, y se enseña una adición de azida de sodio 0.05%, pero como parece reconocer el Examinador es en la última etapa el método.

Además de lo anterior, **D1** no enseña el efecto técnico de la presente invención, es decir, no indica cómo incrementar los títulos de anticuerpos IgY respecto a lo obtenido sin el proceso de la presente invención, ni sugiere un incremento en la concentración va de 1.6 a 2.1 veces, como se indica en la página 16, Ejemplo 1 - Figura 1 – Capítulo descriptivo de la presente solicitud de patente, con lo cual se demostró que permite mejorar el rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS, siendo efectivo en el tratamiento en porcinos que padecen dicho síndrome y, en consecuencia, se podría utilizar un volumen menor para alcanzar la protección (Ejemplos 2 a 4 - Capítulo descriptivo).

Por lo anterior, es posible concluir que el documento **D1** tomado individualmente no anticipa ni sugiere el proceso de la presente invención, ni los efectos técnicos que logra.

Por otra parte, el documento **D2** si bien es cierto que divulga hidroxipropilmetilcelulosaftalato (HPMCP) como agente deslipidizante en una metodología de aislamiento de inmunoglobulinas IgG a partir de yema de huevo, también es cierto que este documento sugiere diluir la yema de huevo con agua destilada sola (véase página 278 de D2), es decir sin azida de sodio, y además usar el HPMCP a una concentración de 0.25%, lo cual cae fuera del rango reivindicado en el paso (b) del proceso reclamado en la Reivindicación 1 de la presente solicitud.

Tampoco puede pasarse desapercibido que **D2** sugiere emplear una combinación de dos etapas (deslipidización con HPMCP y cromatografía de afinidad en gel Avid AL®) para proporcionar un método de purificación de IgG.

Por lo anterior, aun si el experto en la materia juntara las enseñanzas de **D1** y **D2** no llegaría directamente y sin ambigüedad al proceso para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas a partir de yema de huevo proveniente de gallinas hiperinmunizadas de conformidad con la Reivindicación 1 de la presente invención, porque como a continuación resumimos:

- **D1 y D2** tomados de manera conjunta no indican que la etapa de la dilución de la yema se realice con azida de sodio al 0.01%, **por el contrario, se sugiere en ambos documentos que se use agua sola**. No existe motivación que lleve al experto en la materia a usar el azida de sodio en este paso de dilución, por lo que no es un paso obvio a partir de las enseñanzas de los documentos mencionados.

- **D1 y D2** tomados de manera conjunta no sugieren usar HPMCP del 1 al 15% en proporción de 0.25 ml por cada 100 ml de yema, por el contrario, **D1** sugiere usar cloroformo y **D2** sugiere usar HPMCP a una concentración de 0.25% en yema de huevo diluida ocho veces. Además, **D2** no enseña cómo la modificación en la concentración en el rango de HPMCP de 1% a 15% impacta en la cantidad de grasa en el huevo. Solamente enseña los efectos a concentraciones de 0% a 1% de HPMCP. El incremento de grasa puede deberse a factores como edad, tipo de alimento, formulación de alimento con un mayor aporte de energía, lo que implica que el incremento de la concentración del reactivo para obtener la fase acuosa donde se encuentran las IgY no es predecible con la información de **D2**. Luego, no existe motivación para cambiar la concentración del HPMCP de 1% al 15% en proporción de 0.25 ml por cada 100 ml de yema, por lo que esta modificación tomando en cuenta las enseñanzas de los documentos citados no es obvia. Menos obvio es el impacto de la concentración de HPMCP el 1% al 15% sobre el título, concentración y rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS y el volumen a emplear para alcanzar la protección.

· **D1 y D2** tomados de manera conjunta no sugieren incluir una etapa de reposo como la referida en el paso (d) de la presente invención, es decir, estos documentos no guían al experto en la materia a adicionar PEG en una proporción del 5 al 30% P/V, mezclar y dejar reposar durante 4 a 12 horas a 4°C. A este respecto, **D2** no menciona nada de la adición de PEG después de la etapa de deslipidización con HPMCP, y **D1** que sí sugiere usar PEG no sugiere una etapa de reposo, sino centrifugar por 10 minutos a 16.000 g. La etapa de reposo en la presente invención permite una mayor acción de PEG en el proceso de concentración de las IgY que cuando solamente se disuelve el PEG y se centrifuga. Por lo anterior, no existe motivación a partir de las enseñanzas de los documentos citados para incluir una etapa de reposo después de la adición de PEG, por lo que esta modificación, aún tomando en cuenta las enseñanzas de los documentos en cita en combinación, no es obvia.

· **D2** sugiere llevar a cabo una etapa de cromatografía de afinidad en gel Avid AL®, lo cual no es parte del proceso de la presente invención. Se debe considerar que el escalamiento a nivel industrial del método de **D2** podría no ser viable, porque las columnas de afinidad deberían ser más grandes y por ende también el equipo con bombas más potentes, lo cual implicaría en los costos del producto final pudiendo ser un factor en contra para la comercialización. **D1** no indica cómo modificar esta etapa después de la adición de HPMCP, lo cual es una razón para no juntar las enseñanzas de **D1** y **D2**. Una etapa de cromatografía de afinidad en gel Avid AL® no equivale a la adición de PEG en una proporción del 5 al 30% P/V pues son dos procesos diferentes, el primero es para obtener una mayor purificación (entre 90-95 %), mientras que el segundo es para concentrar la cantidad de IgY.

Por lo tanto, no es obvio a partir de **D1** y **D2** saber cómo será el título, concentración y rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS, si el experto en la materia implementa todas las modificaciones antes señaladas, sin llevar a cabo pruebas experimentales.

Contrario a lo afirmado por el Examinador, el reemplazo de cloroformo por HPMCP no lleva directamente y, sin mediar experimentación, a la invención reivindicada en la presente solicitud de patente, afectando la altura inventiva de la presente invención, porque, reiteramos, el experto en la materia necesitaría:

- 1) implementar el uso de azida de sodio al 0.01% en la etapa de dilución;
- 2) ajustar la concentración de HPMCP;
- 3) incluir una etapa de reposo después de la adición de HPMCP en lugar de la centrifugación indicada en **D1**; y
- 4) no realizar una etapa de cromatografía de afinidad en gel Avid AL® sugerida por **D2**.

Los documentos citados no explican el impacto de todos estos cambios sobre el título, concentración y rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS. Por lo tanto, el efecto técnico logrado por los inventores no pudo haber sido anticipado a partir de los documentos citados.

Así entonces, los documentos **D1** y **D2** tomados de manera individual o conjunta, sin mediar experimentación, no anticipan ni sugieren que el proceso para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas a partir de yema de huevo proveniente de gallinas hiperinmunizadas reivindicado producirá los efectos técnicos revelados en la presente invención.

Como bien reconoce el Examinador, los efectos técnicos del proceso de la presente invención son que producen un incremento en la concentración que va de 1.6 a 2.1 veces (Pág.16, Ejemplo 1 - Figura 1 – Capítulo descriptivo), lo cual permite mejorar el rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS, siendo efectivo en el tratamiento en porcinos que padecen dicho síndrome. En consecuencia, se podría utilizar un volumen menor para alcanzar la protección (Ejemplos 2 a 4 - Capítulo descriptivo).

Estos resultados simplemente no están previstos ni están sugeridos por **D1** y/o **D2**, por lo que una vez demostrado que existen diferencias adicionales a las

reconocidas por el Examinador cuando se consideran las enseñanzas de los documentos del arte previo en cita y que éstas están asociadas con una nueva enseñanza técnica, solicito respetuosamente a ese Despacho retirar su objeción sobre la falta de nivel inventivo de la Reivindicación 1 de la presente invención.

Me permito adjuntar al presente memorial el documento “Informe de Resultados y Pruebas” aportado por la sociedad solicitante, en el cual se muestra cómo las características técnicas desarrolladas por el solicitante en la presente invención llevan a un incremento de al menos 5 veces más la cantidad de anticuerpos contra el PRRS, y en consecuencia a poder disminuir la dosis de 5 mL a 1 ó 3 mL de aplicación por animal.

Si bien las anteriores aclaraciones demuestran con suficiencia que los documentos D1 y D2 no proporcionan ninguna sugerencia que pudiese motivar al técnico medio a desarrollar un proceso como el reclamado por mi representada, solicito a ese Despacho tener en consideración lo dispuesto por el Tribunal Andino de Justicia mediante la Interpretación prejudicial emitida dentro del Proceso 654-IP-2018, en cuanto al análisis del nivel inventivo según los lineamientos del Manual Andino de Patentes. En particular, el Tribunal precisa que el Manual Andino de Patentes establece que para determinar si una invención se deriva de manera evidente del estado de la técnica, *“el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:*

- *“¿estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?,*
- *¿de resolverlo en la forma en que se reivindica?, y*
- *¿de prever el resultado?*

Si la respuesta es afirmativa en los tres casos, no hay nivel inventivo”

Aplicando las anteriores preguntas al presente caso, se tiene que en efecto el versado con conocimientos medios en la materia técnica podría haber planteado la necesidad de nueva metodología para la extracción, deslipidización y concentración de inmunoglobulinas a partir de yema de huevo proveniente de gallinas hiperinmunizadas; por lo tanto, la respuesta a la primera pregunta es afirmativa. La respuesta a la segunda pregunta, podría eventualmente también ser afirmativa dado que el técnico medio podría haber desarrollado un proceso según las etapas planteadas en la presente invención,

eventualmente incluyendo las condiciones para su ejecución tal y como se reivindican en la presente invención.

No obstante, de cara a la tercera pregunta, la respuesta es **negativa** toda vez que el técnico medio no podría haber anticipado con expectativa razonable de éxito que la combinación de condiciones técnicas relativas a 1) implementar el uso de azida de sodio al 0.01% en la etapa de dilución; 2) ajustar la concentración de HPMCP; y 3) incluir una etapa de reposo después de la adición de HPMCP, llevarían a un incremento en la concentración de las inmunoglobulinas que va de 1.6 a 2.1 veces (Pág.16, Ejemplo 1 - Figura 1 – Capítulo descriptivo). Como ya se explicó, este incremento permite mejorar el rendimiento de inmunoglobulinas IgY neutralizantes de virus del PRRS, siendo efectivo en el tratamiento en porcinos que padecen dicho síndrome, y permitiendo en consecuencia utilizar un volumen menor para alcanzar la protección, como bien se demostró en los Ejemplos 2 a 4 del Capítulo descriptivo de la presente invención.

Así entonces, la respuesta a las tres preguntas anteriores **no** es afirmativa, llevando por lo tanto a reconocer la altura inventiva de la presente invención como lo establece la Jurisprudencia.

3. a. Ese Despacho manifiesta que las *“las reivindicaciones dependientes 2 a 6 no cumplen con el requisito de nivel inventivo”*.

b. Respetuosamente manifiesto mi desacuerdo con esta observación, en primer lugar porque las Reivindicaciones 4 a 6 no son dependientes de la Reivindicación 1. En particular, la Reivindicación 1 reclama un proceso, mientras que la Reivindicación 4 un producto (formulación).

Por otra parte, pongo de presente que la nueva Reivindicación 2 (anterior 3), es inventiva en virtud de la dependencia de la Reivindicación 1, para la cual ya se demostró su carácter inventivo en vista del arte previo citado.

Ahora, las Reivindicaciones de formulación 3 a 5 (anteriores 4 a 6) también cumplen el requisito del nivel inventivo, en vista de la falta del arte previo citado en sugerir:

“Una formulación concentrada de inmunoglobulinas IgY de origen aviar, caracterizada porque comprende de 0.8% a 5% de inmunoglobulinas IgY neutralizantes del virus que causa el PRRS.”

Según el Examinador, “el documento **D1** anticipa una composición inmunogénica de vacuna que comprende una pluralidad de diferentes antígenos capaces de generar en un organismo aviar una pluralidad de diferentes anticuerpos del tipo IgY (Pág. 10, Párr. [0137]). En realizaciones particulares, se indica que los antígenos provienen de cepas del virus del PRRS (Pág. 25, Ejemplo 13).”

Así, como lo afirma el Examinador, el documento **D1** se refiere a una composición inmunogénica que comprende diferentes antígenos; no obstante, contrario a lo divulgado por **D1**, la formulación de la presente invención es una formulación concentrada de inmunoglobulinas IgY. Si bien **D1** menciona la extracción de los anticuerpos a partir de yema de huevo de aves inmunizadas, este documento no divulga ninguna formulación que comprenda los anticuerpos, tampoco que ésta sea concentrada, y mucho menos describe el contenido de anticuerpos que comprende.

Por otra parte, el documento **D2** menciona que la administración de IgG antígeno-específica ha sido reportada para la prevención de infecciones intestinales y dentales; no obstante, ese documento no divulga formulaciones que comprendan inmunoglobulinas IgY, ni su concentración, menos aún el efecto técnico demostrado en los Ejemplos de la presente invención.

Debe tenerse en cuenta que las Reivindicaciones 3 a 5 (anteriores 4 a 6), definen una formulación concentrada y que limita su contenido de inmunoglobulinas IgY neutralizantes del virus que causa el PRRS al rango 0.8% a 5%, el cual no se enseña en el documento **D1** ni en el documento **D2**.

Así, resulta absolutamente claro que a partir de los documentos citados, para el técnico medio no sería obvio ni se derivaría de manera evidente la preparación de formulaciones concentradas de inmunoglobulina IgY de origen aviar, menos aún en el rango específico de composición, ni tampoco anticiparía los resultados reportados en la

presente invención en cuanto a la neutralización del virus de PRRS y supervivencia en cerdos.

4. Teniendo en cuenta que el solicitante ha atendido de manera completa al requerimiento, modificando las Reivindicaciones para remover obstáculos de claridad y demostrando el cumplimiento del requisito de nivel inventivo de conformidad con el Artículo 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito se proceda a conceder la patente de invención a las Reivindicaciones 1 a 5. En el evento de subsistir cualquier objeción, solicito se emita un nuevo examen con el ánimo de corregirla.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Pliego Reivindicatorio modificado
- Documento "Informe de Resultados y Pruebas" aportado por la sociedad solicitante