

Señora

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI. - **REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.** -Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "**MÉTODO PARA LA INACTIVACIÓN VIRAL**". - Clase: **C07K 1/36**.- Expediente número **NC2022/0001018**.

Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de mayo de 2025.

1. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el examinador en el Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **7468** en relación con no invenciones, la claridad y sustento del capítulo reivindicatorio, y el nivel inventivo de la presente solicitud, dirijo su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

Con el fin de subsanar las observaciones del examinador, el capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

LLOREDA · CAMACHO & CO

- Las **reivindicaciones 4, 6 y 14 actualmente presentadas** fueron eliminadas, y la numeración y dependencia de las reivindicaciones afectadas fueron ajustadas en consecuencia.
- La **reivindicación 1 modificada** incorpora la materia de la reivindicación 4 actualmente presentada.
- En la **reivindicación 2 modificada** se especificó el intervalo de inactivación – de 20 a 90 minutos –, de acuerdo con lo descrito en el párrafo [043] de la descripción de la solicitud.
- En las **reivindicaciones 2, 15, 10 y 17 modificadas** se corrigió la traducción del término *titrating* a *titular*, *measuring* a *medir*, *target* a *diana* y *eluante* a *eluato* para proporcionar claridad y consistencia a la materia allí reclamada.
- En las **reivindicaciones 4 a 6, 9 a 13 modificadas** se eliminó o se reemplazó el término “*aproximadamente*” por un rango preciso, en donde fue apropiado.

Al respecto, cabe señalar que, en el caso de las **reivindicaciones 6, 9, 10, 12 y 13 modificadas**, el rango establecido encuentra pleno soporte en, por ejemplo, las reivindicaciones 8, 11, 12, 15 y 16 actualmente presentadas, así como en la página 5 de la descripción de la solicitud actualmente presentada.

- La **reivindicación 10 modificada** incorpora la materia de la reivindicación 14 actualmente presentada.
- En las **reivindicaciones 7, 14 y 23 modificadas** se especificó la naturaleza de las sales que son agregadas para ajustar la conductividad de la mezcla, lo cual encuentra soporte en, por ejemplo, las páginas 17 a 18 de la descripción de la solicitud actualmente presentada.
- En la **reivindicación 22 modificada** se especificó cuál o cuáles acciones correctivas pueden tomarse, de acuerdo con lo divulgado en,

por ejemplo, las páginas 28 a 29 de la descripción de la solicitud actualmente presentada.

- Se incluyeron las **nuevas reivindicaciones 24 a 31**, dirigidas a modalidades particulares de los métodos reclamados, las cuales indican que la mezcla incluye, o la molécula diana es, un anticuerpo monoclonal (sustentado en, por ejemplo, la página 7 de la descripción), con peso molecular entre 130 y 200 kDa, o entre 126 kDa y 154 kDa, rangos que tienen pleno soporte en, al menos, la divulgación de las páginas 5 y 7 de la descripción de la solicitud actualmente presentada.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio se compone de **31 reivindicaciones**, que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción, por lo cual **no amplían** de ninguna manera el alcance de la solicitud como fue presentada originalmente, cumpliendo a cabalidad con las disposiciones establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. OBJECIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Reivindicaciones que no se consideran invenciones

En este aspecto, el examinador indica que las reivindicaciones **20 a 25** describen un procedimiento basado en principios matemáticos y estadísticos, que involucran actividades correspondientes a métodos científicos y matemáticos aplicados a la predicción de condiciones experimentales. Por tanto, él señala que la materia reclamada en dichas reivindicaciones constituye un modelo matemático, lo cual no se considera invención, indicando además que estas no implican *“una solución técnica novedosa ni un efecto técnico concreto más allá de la aplicación de reglas estadísticas y de cálculo conocidas”*.

Frente a esta observación, manifiesto mi desacuerdo con la posición del examinador, considerando que:

- i) De un lado, la reivindicación independiente **20** actualmente presentada (*reivindicación 17 modificada*) describe entre sus etapas la producción de un conjunto de muestras de eluato, donde las muestras incluyen una molécula diana purificada mediante un proceso de captura por afinidad proteica, y la titulación de las muestras a un pH de inactivación.
- ii) Por su parte, la reivindicación independiente **23** actualmente presentada (*reivindicación 20 modificada*) describe un método para *inactivar un virus en una mezcla*, que entre sus etapas la adición de una cantidad de ácido para llevar el pH de una mezcla a un pH de inactivación.

En ese sentido, por favor tenga en cuenta que ninguna de estas reivindicaciones corresponde a métodos meramente matemáticos, sino que son métodos que incluyen el ajuste del pH de una mezcla y/o la inactivación del virus presente en ella.

Sumado a esto, es relevante mencionar que, como se describe con más detalle en la sección 5. del presente memorial, ninguna de las anterioridades citadas describe una relación entre la concentración de la proteína y la cantidad de ácido añadido. En consecuencia, contrario a la afirmación del examinador, las relaciones matemáticas definidas en las reivindicaciones 20 y 23 actualmente presentadas (*reivindicaciones 17 y 20 modificadas*), y por tanto, en las reivindicaciones dependientes 21, 22 y 24-26 (*reivindicaciones 18, 19 y 21-23 modificadas*) no constituyen una aplicación de "reglas estadísticas y de cálculo conocidas".

De este modo, las reivindicaciones 17 a 23 del capítulo reivindicatorio modificado se refieren a un método para *desarrollar un protocolo de inactivación ácida para una mezcla* y un método *de inactivación de virus en una mezcla*, respectivamente, siendo esto correspondiente materia susceptible de patentabilidad, y cumpliendo con lo dispuesto en el artículo 15, numeral a) de la

Decisión 486, por lo que solicito atentamente que la presente objeción sea reconsiderada.

4.2. Claridad y sustento de las reivindicaciones

En relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, el examinador plantea lo siguiente:

- *"Esta oficina informa que, el capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. (...)*

Por ejemplo, la reivindicación 2 introduce el mantenimiento del pH de inactivación durante un tiempo determinado y la posterior titulación de la mezcla, (...). La reivindicación 3 añade la medición del pH de la mezcla antes de la adición del ácido, (...). Luego, en las reivindicaciones 4 y 5, se expone una ecuación matemática (...), lo cual representa una herramienta esencial del método propuesto.

Por otro lado, la reivindicación 6 amplía el cálculo considerando tanto el pH inicial como la concentración de proteína, (...). En la reivindicación 10, se menciona que el tipo de cromatografía utilizada es de captura por afinidad de proteínas, (...). A partir de la reivindicación 12 y hasta la 19, se incluyen aspectos relacionados con la validación y ajuste del proceso mediante un modelo de predicción del pH, (...)".

Con respecto a lo anterior, manifiesto que la materia reclamada en la reivindicación independiente 1 modificada es suficientemente clara y define las características que son *esenciales* para que una persona versada en la materia pueda reproducir el método reivindicado, teniendo en cuenta lo siguiente:

LLOREDA · CAMACHO & CO

En primer lugar, cabe destacar que la ecuación general que se emplea para calcular la cantidad de ácido a añadir, definida en la reivindicación 4 actualmente presentada, fue incorporada en la reivindicación 1, en atención a la observación del examinador.

No obstante, es preciso resaltar que los valores exactos de las constantes en dicha ecuación, como se definen en la reivindicación 5, *no son necesarios* para que el método reclamado funcione, ya que los valores exactos *pueden variar* de una aplicación a otra, es decir, pueden variar según la proteína (por ejemplo, la molécula diana) y/o el sistema ácido empleado (ver párr. [047] de la descripción). Además, la descripción de la solicitud enseña cómo una persona con conocimiento medio en el campo puede determinar los valores de las constantes en la relación entre la concentración de proteína y la cantidad de ácido, de acuerdo con la *Ecuación 2* (ver, p.ej., párr. [067]–[069] de la descripción).

Adicionalmente, por favor note que, por ejemplo, definir el tiempo específico de mantenimiento del pH de inactivación y la posterior titulación de la mezcla mencionados en reivindicación 2, *no es fundamental* para la inactivación eficaz del virus. Por el contrario, es fundamental la concentración de la proteína en la mezcla, así como el pH de inactivación de la mezcla, como se reclama en la reivindicación 1.

Sumado a lo anterior, con respecto a la medición del pH de la mezcla descrito en la reivindicación 3, esta no es *crucial* para tener un cálculo preciso del volumen de ácido necesario, como afirma el examinador. Al respecto, por favor tenga en cuenta que la cantidad necesaria de ácido puede ser calculada *sin conocer* el pH de la mezcla antes de añadir dicho ácido, tal como se describe en el párrafo [045], y se demuestra en el Ejemplo 2 de la descripción (ver párr. [069]).

LLOREDA·CAMACHO & CO

Por su parte, si bien la reivindicación 10 actualmente presentada (*reivindicación 8 modificada*) contempla un tipo particular de columna cromatográfica, esta representa una modalidad para el método de la reivindicación 1, sin que el funcionamiento del método allí reclamado se vea afectado, ya que este no se limita a eluatos de procesos de captura por afinidad. En este sentido, se remarca que el concepto novedoso e inventivo de la presente solicitud no recae en el tipo específico de la columna cromatográfica empleada.

Además, tal como expresa el examinador, las reivindicaciones 12 a 19 actualmente presentadas (*reivindicaciones 10 a 16 modificadas*) se refieren a un método que incluye la predeterminación del pH esperado de la combinación mediante un modelo de confirmación de pH, de modo que *no son necesarias* para que la inactivación de virus según el método de la reivindicación 1 funcione.

Finalmente, cabe indicar que la reivindicación 6 actualmente presentada ya no forma parte del capítulo reivindicatorio.

A la luz de estas consideraciones, solicito atentamente que las objeciones en este aspecto sean entendidas como superadas.

- "Esta oficina informa que, la reivindicación 1 no es clara ya que hace referencia a frases como: 'eluir, de una columna de cromatografía', 'medir una concentración de proteína de la mezcla', 'calcular la cantidad de ácido necesaria para reducir el pH de la mezcla a un pH de inactivación', son expresiones ambiguas por lo cual, no permiten distinguir la invención del estado de la técnica. (...)".

LLOREDA · CAMACHO & CO

En relación con esta observación, y atendiendo a la sugerencia del examinador, la ecuación empleada para calcular la cantidad de ácido fue incorporada en la reivindicación 1, brindando claridad al método reclamado.

No obstante, como se mencionó antes, el funcionamiento del método reclamado en la reivindicación 1 no está determinado por el tipo de columna cromatográfica, ni por la identidad de la proteína. En línea con este punto, es relevante esclarecer que la identidad de la proteína o proteínas en la mezcla no tienen incidencia en la *operación* del método reclamado, mientras que la concentración de proteína medida corresponde a la concentración total de proteína de la mezcla (ver, p. ej., párr. [036] de la descripción).

En este sentido, recitar el tipo de columna cromatográfica, así como la identidad de la proteína o proteínas en la mezcla, en la reivindicación independiente 1 representaría una excesiva restricción al alcance de protección, y no retribuiría la contribución al campo técnico que brinda el solicitante con la presente invención, pues dichas características no son fundamentales para el correcto funcionamiento del método reivindicado, en tanto el concepto novedoso e inventivo del objeto reclamado no recae en ellas. De esta manera, destaco que la reivindicación 1 modificada es suficientemente clara para que una persona versada en la materia comprenda y pueda replicar la invención.

Por lo tanto, solicito atentamente que la presente objeción sea reconsiderada.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 2 no es clara ya que menciona 'mantener la combinación al pH de inactivación durante un intervalo de inactivación', es una expresión ambigua (...). Se sugiere indicar de manera precisa cual es el intervalo de inactivación".*

LLOREDA · CAMACHO & CO

Por favor tenga en cuenta que la reivindicación 2 fue modificada para especificar el intervalo de inactivación, por lo cual la presente objeción ha sido superada.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 4 no es clara ni concisa (...), ya que no se especifica el ácido o ácidos a emplear, la o las proteínas presentes en la mezcla, y que tipo de constantes son A, B y C. (...)"*.
- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 18 no es clara ni concisa (...) ya que no se especifica cual o cuales son los ácidos para emplear, ni la proteína a medir. (...)"*.
- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 19 no es clara ni concisa (...), ya que no se especifica el ácido o ácidos a emplear, la o las proteínas presentes en la mezcla, y que tipo de constantes son K, L, M y N. (...)"*.

Con respecto a estas observaciones, es de resaltar en primer lugar, que la reivindicación 4 actualmente presentada fue eliminada, ya que la materia allí reclamada fue incorporada en la reivindicación 1 modificada.

Ahora bien, con respecto a tal materia, y a la materia de las reivindicaciones 18 y 19 actualmente presentadas (*reivindicaciones 15 y 16 modificadas*), recalco que el método reivindicado puede aplicarse *independientemente de la identidad de las proteínas en la mezcla*, como ya fue explicado anteriormente. De manera similar, es preciso señalar que el método reclamado tampoco se limita a ningún tipo particular de ácido, sino que puede emplearse cualquier ácido adecuado (incluyendo tanto ácidos fuertes, como ácidos débiles), tal como se establece, por ejemplo, en el párrafo [052] de la descripción de la solicitud: *"El ácido puede añadirse en forma de una o más soluciones ácidas. Las soluciones ácidas pueden incluir cualquier ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl, HBr, H₃PO₄, HO₂C₂O₂H, C₆H₈O₇, H₂SO₃, H₃PO₄, HNO₂, C₆H₅CO₂H, CH₃CO₂H, HClO, HCN, H₃BO₃ o una combinación de estos"*.

Por su parte, sobre el "*tipo de constante*" – *constantes mencionadas en las reivindicaciones 1 y 16 modificadas* –, vale la pena esclarecer que una constante es un valor dentro de una expresión matemática, el cual es fijo e invariable. En este aspecto, como se explicó antes, los valores exactos de las constantes varían según la aplicación. Además, la descripción de la solicitud enseña que los valores de las constantes pueden determinarse por regresión de acuerdo con las ecuaciones generales proporcionadas (ver, p. ej., párr. [026] y [047]); explica cómo determinar los valores de A, B y C en la relación entre la concentración de proteínas y la cantidad de ácido, según la Ecuación 2 (ver, p. ej., párr. [067]–[069]). Así mismo, la descripción explica cómo determinar los valores de K, M, N y L (ver, p. ej., párr. [071]).

En vista de lo anterior, manifiesto que las reivindicaciones 1, 15 y 16 modificadas cumplen con el requisito de claridad y concisión, y solicito atentamente que las objeciones al respecto sean reconsideradas.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 12 no es clara ni concisa (...), ya que no se especifica que tipo de columna cromatografía se emplea, cual o cuales son las moléculas diana, cual es el ácido empleado en la técnica. (...) tampoco menciona que tipo de acción correctiva se debe emplear".*

En conexión con todo lo desarrollado anteriormente, el método funciona independientemente del ácido empleado, o del tipo de columna cromatográfica empleada. De manera adicional, resalto que el método reclamado puede ser aplicable a cualquier mezcla que contenga una molécula diana, *independientemente de la identidad de dicha molécula diana* (ver, p. ej. párr. [064]). Por lo tanto, no es necesario especificar dicha identidad para que una persona versada en la materia pueda comprender y replicar la invención.

LLOREDA·CAMACHO & CO

Sumado a esto, por favor tenga en cuenta que, de acuerdo con la sugerencia del examinador, la reivindicación 12 actualmente presentada (*reivindicación 10 modificada*) define el tipo de acción correctiva que se debe emplear.

De esta manera, la reivindicación 10 modificada es completamente clara y concisa, por lo que solicito atentamente que las objeciones al respecto sean consideradas superadas.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 13 y 14 no son concisas (...). Se sugiere especificar cual es la acción correctiva".*

En este aspecto, destaco que la característica relativa a la acción correctiva (definida en la reivindicación 14 actualmente presentada) fue incorporada en la reivindicación 12 actualmente presentada (*reivindicación 10 modificada*). Considerando la relación de dependencia entre la reivindicación 13 actualmente presentada (*reivindicación 11 modificada*) y la reivindicación 10 modificada, el objeto allí reclamado comprende también las características de esta última. En consecuencia, se cumple con el requisito de concisión.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 25 no es concisa (...), ya que no se especifica que tipo de acción correctiva se debe emplear, ni el tipo de ácido o ácidos a utilizar en la acción correctiva. Se sugiere especificar cual es la acción correctiva y cual o cuales son los ácidos para adicionar a la mezcla".*

Al respecto, es preciso resaltar que, como ha sido desarrollado previamente, el método reclamado no está limitado por el tipo particular de ácido, por lo que no es necesario especificarlo en las reivindicaciones.

LLOREDA · CAMACHO & CO

Por otra parte, señalo que la característica relativa a la acción correctiva fue incorporada en la reivindicación 25 actualmente presentada (*reivindicación 22 modificada*).

Por tanto, solicito atentamente considerar superada la presente objeción.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 9 no es clara ni concisa ya que menciona 'agregar una o más sales (...)', no permite distinguir la invención del estado de la técnica ya que no se especifica cual o cuales son las sales para emplear. (...)"*.
- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 17 no es clara ni concisa ya que menciona 'agregar una o más sales (...)', no permite distinguir la invención del estado de la técnica ya que no se especifica cual o cuales son las sales para emplear. (...)"*.

En relación con estas observaciones, se resalta que las reivindicaciones 9 y 17 actualmente presentadas (*reivindicaciones 7 y 14 modificadas*) indican las sales que pueden emplearse para ajustar la conductividad de la mezcla, por lo cual las objeciones anteriores pueden considerarse superadas.

- *"Esta oficina informa que, en las reivindicaciones 5, 7, 8, 12, 13, 15 y 16 el término: 'aproximadamente', es impreciso, por lo cual, no permite distinguir la invención del estado de la técnica. (...)"*.

Al respecto, resalto que el término objetado fue sustituido por rangos concretos a lo largo del capítulo reivindicatorio, de modo que la presente objeción ha sido superada.

- *"Esta oficina informa que, la reivindicación 26 no es concisa (...), ya que no se especifica cual o cuales son los ácidos, ni cual o cual o cuales son las sales para emplear. Se sugiere especificar cuáles son los ácidos y las sales para adicionar a la mezcla"*.

LLOREDA · CAMACHO & CO

En relación con esta observación, es preciso mencionar que, como ha sido desarrollado previamente, el método reclamado no está limitado por los ácidos a emplear, por lo que no es necesario especificarlos en las reivindicaciones.

Por otra parte, señalo que la reivindicación 26 actualmente presentada (*reivindicación 23 modificada*) indica las sales que pueden emplearse para ajustar la conductividad de la mezcla, por lo cual la presente objeción puede considerarse superada.

Considerando todo lo anteriormente expuesto, manifiesto que el capítulo reivindicatorio modificado cumple cabalmente con los requisitos del artículo 30 de la Decisión Andina 486.

5. NIVEL INVENTIVO

Finalmente, el examinador considera que las reivindicaciones **1 a 19 y 26** carecen de nivel inventivo a la luz de los documentos **D1** (EP2527429) y **D2** (Ishihara, T., &

En este aspecto, él declara que D1 es el estado del arte más cercano a la invención de las reivindicaciones 1 y 12, ya que divulga un proceso de purificación de DAC HYP que implica el uso de diversos tipos de cromatografía con diferentes fases, incluyendo intercambio iónico y afinidad con proteína A, donde se utilizan buffers con pH entre los rangos de 3.5 y 7.0, o 3.5 y 7.8, así como una inactivación de partículas y virus endógenos similares a virus sensibles a bajo pH, mediante el ajuste de pH a valores bajos (3.5) y su posterior desnaturalización a pH 7.8.

Él considera que la diferencia entre la invención y dicho documento D1 consiste en *la adición de un ácido para ajustar a pH bajo, así como el cálculo de la cantidad de ácido para reducir el pH, y la adición del mismo por porciones*

LLOREDA · CAMACHO & CO

entre 68 y 90% (reivindicación 1), y la predeterminación del pH esperado de la combinación ácido-muestra eluida usando un modelo de confirmación de pH (reivindicación 12), no descrito en D1.

Sin embargo, el examinador considera que no hay evidencia de un efecto técnico asociado a dichas diferencias, que sea distinto al ya proporcionado por D1, dado que, en su opinión, D1 ya había previsto la inactivación viral mediante el ajuste de pH, y, adicionalmente, D2 suple dichas diferencias, pues se refiere a un proceso de purificación de anticuerpos monoclonales humanos (hmAbs), mediante un diseño estandarizado para establecer las condiciones del proceso de purificación, en donde se divulga explícitamente el ajuste del pH hasta alcanzar un valor objetivo de inactivación viral entre 3.0 y 3.8 dependiendo de la subclase, y en donde se mencionan ajustes y controles de pH durante todo el procedimiento.

Adicionalmente, el examinador señala que el cálculo de la cantidad de un ácido para reducir pH y la inactivación viral de una proteína diana es un proceso ya conocido, tal como la ecuación fundamental que relaciona la energía libre de desnaturalización con la concentración del desnaturalizante, el cual puede ser un ácido fuerte como el HCl (según *Bedouelle, H. (2016)*).

Por lo tanto, el examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir la adición medida y proporcionada de un ácido obtenido mediante un cálculo del D2 en el método de purificación e inactivación viral de D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1, considerándola obvia. Por su parte, señala que la reivindicación 12 sería una modificación evidente a partir D1 y D2. De la misma manera, indica que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 y 13 a 19 no aportan al nivel inventivo de la solicitud, por lo que también las considera obvias.

Por otro lado, él señala que D1 menciona el monitoreo de la conductividad durante la cromatografía Q-Sepharose, y propone el uso de NaCl y Na₂SO₄ en buffers, lo cual anticipa el objeto de la reivindicación 26.

En vista de estas afirmaciones, manifiesto mi desacuerdo con la opinión del examinador, pues **la invención, tal como ahora se reclama, no está anticipada por los documentos D1 o D2, solos o en combinación**, como se demuestra con los siguientes argumentos:

Sobre la reivindicación 1

En primer lugar, es de recalcar que la invención difiere del documento D1, tal como afirma el examinador, considerando – *entre otras* – que, tanto la reivindicación independiente 1, como la reivindicación independiente 20 del capítulo reivindicatorio modificado (*reivindicaciones 1 y 23 actualmente presentadas*) definen un método para inactivar un virus en una mezcla, que comprende una etapa de *cálculo de la cantidad de ácido* que debe adicionarse *en función de la concentración de la proteína presente en la mezcla*, lo cual **no está divulgado, ni sugerido** en el documento D1.

Del mismo modo, vale la pena resaltar que la reivindicación independiente 17 modificada (*reivindicación 20 actualmente presentada*) incluye una etapa de regresión de una relación entre la cantidad de ácido y la concentración de proteína, que tampoco está divulgada ni sugerida en dicho documento.

Dadas dichas diferencias, se hace necesario un documento complementario para subsanar las falencias de D1. No obstante, manifiesto que **el documento D2 es incapaz de suplir las diferencias entre la invención y D1**, teniendo en cuenta que D2 no divulga un cálculo de cantidad de ácido necesaria para reducir el pH a un pH de inactivación.

LLOREDA · CAMACHO & CO

En contraste con este punto, resalto que D2 enseña que *el pH de inactivación se ajusta con ácido y se determina mediante la subclase de anticuerpos (sean IgG1, IgG2, o IgG4)*. En este sentido, es pertinente señalar que determinar un pH de inactivación basado en una subclase de anticuerpo **no es equivalente** a *calcular* una cantidad de ácido con base en la concentración de la proteína, tal como indica en la tabla comparativa presentada en el Oficio 7468.

De hecho, contrario a la afirmación del examinador, D2 no divulga ningún cálculo remotamente relacionado con la cantidad de ácido necesario para lograr un pH de inactivación, mucho menos puede anticipar un cálculo de ácido que debe añadirse, que esté basado en la concentración de proteína presente en la mezcla, por lo que la persona versada en la materia no podría *incluir la adición medida y proporcionada de un ácido obtenido mediante un cálculo del D2* en el método de D1.

Del mismo modo, dicho documento no enseña cómo determinar la cantidad de ácido requerida para llegar al pH de inactivación, sino que se limita a mencionar que el pH se ajusta al pH diseñado con base en la subclase del anticuerpo.

Considerando lo anterior, declaro que la persona versada en la materia no solo **no tendría ninguna motivación**, sino que **no** encontraría enseñanzas suficientes para llegar al objeto reclamado, basándose en las divulgaciones de los documentos D1 y D2.

Sumado a todo lo anterior, es preciso mencionar, en relación con el documento *Bedouelle, H. (2016)*, que una ecuación que relaciona la *energía libre* de desnaturalización con la concentración de un *desnaturalizante de proteína* no llevaría de forma evidente a una persona versada en la materia a una ecuación

que relaciona una *cantidad de ácido* (que en este caso sería el desnaturalizante) con la concentración de *la proteína*.

En este sentido, quisiera aclarar que la ecuación de energía libre no contempla la concentración de la proteína, ni el pH de inactivación, como lo hace el objeto de la presente solicitud. Por el contrario, dicha ecuación de la energía libre contempla el *desnaturalizante*, la temperatura, e incluso la constante de los gases ideales, de lo cual se desprende que la persona versada en la materia no llegaría de forma obvia a la ecuación definida en la reivindicación 1 modificada a partir de dicho documento.

Adicionalmente, contrario a la posición del examinador, *Bedouelle, H. (2016)* enseña como desnaturalizantes de proteínas más usados, por un lado, a la urea y clorhidrato de guanidinio, y, por otro lado, el calor, sin entrar a detallar otros desnaturalizantes como los ácidos contemplados por la solicitud en estudio. En consecuencia, la persona versada en la materia no habría considerado relevantes las enseñanzas de este documento al desarrollar el método de la presente invención.

Sobre la reivindicación 12

Por su parte, se resalta que la reivindicación independiente 10 modificada (*reivindicación 12 actualmente presentada*) reclama un método para inactivar virus en una mezcla, que comprende i) una etapa de *predeterminación de un pH esperado mediante un modelo de confirmación*, y ii) la adopción de una *acción correctiva* basada en la diferencia entre el pH esperado y el pH registrado, **etapas que no son divulgadas ni sugeridas por D1.**

En relación con lo anterior, cabe señalar que, si bien la sección 5.4.3 de D1 revela que “*el pH es verificado con un medidor de pH*” y “*el paso de*

LLOREDA · CAMACHO & CO

mantenimiento de pH bajo está estrictamente controlado", lo cual no es equivalente a la predeterminación de un pH esperado.

Por tanto, de manera similar a lo ya explicado para las reivindicaciones 1, 17 y 20 modificadas, resalto que **D2 no supe las diferencias entre la invención de la reivindicación 10 modificada y D1**, pues D2 menciona, de forma general *ajustes y controles de pH*.

En conexión con lo anterior, es de recalcar que los ajustes y controles de PH enseñados en D2 tampoco son equivalentes a la predeterminación de un pH esperado mediante un modelo de confirmación de pH, tal como se reclama en la presente solicitud. Además, la adopción de una acción correctiva no está contemplada en los documentos citados, por lo cual sus enseñanzas son insuficientes para guiar de forma obvia a la persona versada en la materia, para obtener el objeto reclamado.

Aunado a todo lo anteriormente expuesto, cabe destacar que el criterio principal a emplear durante la evaluación del nivel inventivo es la obviedad, es decir, el cumplimiento de este requisito no se limita a la presencia de un efecto técnico inesperado o superior. En cambio, debe tenerse en cuenta la *motivación* que tendría una persona versada en la materia para consultar y/o modificar las enseñanzas del arte previo, de forma que obtuviera la materia reclamada con una expectativa razonable de conseguir un resultado útil.

Así, cuando el arte previo no proporciona motivación, o incluso, no proporciona siquiera suficientes enseñanzas, como ocurre para el presente caso, que lleven a hacer los cambios necesarios a tales enseñanzas, de manera que se obtenga la invención reclamada, con todas y cada una de sus características, debe concluirse que la invención no es obvia, y cumple por lo tanto con el requisito de nivel inventivo.

Así las cosas, ha quedado demostrado que los documentos citados carecen de enseñanzas suficientes para que una persona versada en la materia se vea motivada a incluir la adición de ácido según un *cálculo* de D2 en el método de D1, mientras que la inclusión de un modelo de confirmación de pH no sería una alternativa obvia a partir de dichos documentos. Además, dado que la reivindicación 20 modificada es susceptible de patentabilidad, y no es anticipada por el arte previo citado, la reivindicación 23 modificada es novedosa e inventiva, al menos, por razones de dependencia.

En consecuencia, manifiesto que el objeto de las reivindicaciones 1 a 31 del capítulo reivindicatorio modificado sí es inventivo, cumpliendo con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

6. **PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD DIVISIONAL**

Por último, es deseo del solicitante presentar una solicitud divisional, conforme con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de diciembre de 2000, el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de enero de 2001, y los Artículos 3 y 4 de la Resolución No. 59669 de 2020.

En este aspecto, indico que la solicitud divisional mencionada se presenta con un capítulo reivindicatorio que comprende **27 reivindicaciones**, dirigidas a modalidades de métodos para inactivar virus en una mezcla, así como de un método para desarrollar un protocolo de inactivación acídica para una mezcla, las cuales cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud originalmente presentada, cumpliendo con lo dispuesto en la normativa referida anteriormente.

Del mismo modo, es pertinente mencionar que la información y documentación detalladas para la presentación de la solicitud divisional se describen debidamente en el memorial correspondiente, radicado el día de hoy.

LLOREDA · CAMACHO & CO

7. Anexo a este memorial, presento:
- Copia de las páginas **37-44** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 3.** del presente memorial, constituido por **31 reivindicaciones.**
8. Adicional a esto, informo que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas, y a las nuevas reivindicaciones 27 a 31, se efectuaron el día de hoy.
9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señora Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**