

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 07 de febrero de 2013, con el Radicado N° 13-025476-00000-0000, por la(s) sociedad(es) BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MÉTODO PARA PRODUCIR ADAMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR” que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2011/043459 del 08 de julio de 2011.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 668 del 31 de mayo de 2013, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1394, notificado por fijación en lista el 17 de febrero de 2015, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 13- 025476-00007-0000 del 26 de junio de 2015, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 22 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina “*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial*”.

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 - 22 del radicado bajo el N° 13- 025476-00007-0000, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar condiciones de cultivo celular y métodos de producción a gran escala del Factor von Willebrand recombinante y de las proteínas ADAMTS recombinantes, las cuales son adecuadas para la formulación y administración farmacéutica, útiles en el tratamiento de trastornos asociados a las bajas concentraciones y pérdida de actividad de estas proteínas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona medios de cultivo celular que expresan la proteína ADAMTS13 (rA13) y el Factor von Willebrand (rVWF) recombinante y métodos para la producción de composiciones que comprenden dichas proteínas.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de julio de 2010, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2009/086309A2	"Cell culture processes"	09/Julio/2009
D2	US 4767704A	"Protein – Free culture medium"	30/Agosto/1988

El documento D1¹ divulga métodos de cultivo de células de mamífero que secretan proteínas heterólogas tales como ADAMTS - 13, en un sobrenadante de cultivo celular (Pág. 2, párr. [0003] - [0005]).

El documento D2² divulga un medio de cultivo libre de proteínas adecuado para el crecimiento a largo plazo de células de un hibridoma para la generación de anticuerpos y otras células, las cuales producen sustancias biológicamente o clínicamente útiles (Col. 2, párr. [0002]).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2009086309&KC=&locale=en_EP&FT=E

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=4767704&KC=&locale=en_EP&FT=E

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

En el presente caso, el método para producir una composición ADAMTS13 (rA13), reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *“Un método para producir una composición ADAMTS13 (rA13) recombinante, caracterizado porque el método comprende las etapas de: (a) proporcionar un medio de cultivo de células basales; (b) suplementar el medio de cultivo de células basales con cobre para proporcionar una concentración de cobre final de 1.0 µg/L a 20.0 µg/L; (c) proporcionar células que comprenden un ácido nucleico que codifica una proteína rA13; (d) cultivar células en el medio de cultivo de células suplementadas con cobre de manera que rA13 se expresa y excreta de las células en un cultivo de sobrenadante, en donde el contenido de NH4+ del sobrenadante del cultivo celular se mantiene a una concentración debajo de 10mM; y (e) recuperar al menos una porción del cultivo sobrenadante, en donde las células son células de mamífero, seleccionadas entre células de una línea de células humanas, de una línea de células de hámster o de una línea de células murinas” (Ver página 8 del radicado N° 13- 025476-00007-0000).*

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representa el estado de la técnica:

Tabla 1

Características Esenciales	D1	D2
Método para producir una composición ADAMTS13 (rA13) recombinante	Método de cultivo de células de mamífero que secretan proteínas recombinantes sanguíneas como ADAMTS – 13 (Pág. 1, párr. [0002] - Pág. 9, párr. [0003] – Rv.1 – 43).	Medio de cultivo adecuado para el crecimiento a largo plazo de sustancias de interés (Col. 2, párr. [0002]).
proporcionar un medio de cultivo de células basales	Medio basal elegido para cultivar la línea de células de mamífero (Pág. 9, párr. [0003]).	No registra
Suplementar el medio de cultivo de células basales con cobre para proporcionar una concentración de cobre final de 1.0 µg/L a 20.0µg/L	Método de cultivo de células de mamífero que secretan proteínas recombinantes, (Pág. 9, párr. [0003]), donde el Cu ⁺² se adiciona en una cantidad equivalente a 50 - 800nM, lo cual es equivalente a 3.2 – 50µg/L (Pág. 10, párr. [0001]).	No registra
Proporcionar células que comprenden un ácido nucleico que codifica una proteína rA13	Proteína recombinante transfectada a células de mamífero (CHO) con un vector de expresión que comprende	No registra

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

	la secuencia de ADN que codifica la proteína recombinante (Pág. 1, párr. [0004]).	
Cultivar células en el medio de cultivo de células suplementadas con cobre de manera que rA13 se expresa y excreta de las células en un cultivo de sobrenadante.	Medio de cultivo suplementado con cobre (Pág. 10, párr. [0001]).	No registra
Contenido de NH ⁴⁺ del sobrenadante del cultivo celular se mantiene a una concentración debajo de 10mM	No registra	Medio de cultivo tisular que comprende iones amonio NH ⁴⁺ , como elemento traza (Col. 5, párr. [0005]).
Recuperar al menos una porción del cultivo sobrenadante	Se obtiene un sobrenadante (Pág. 26, párr. [0004]).	No registra

Como se dijo anteriormente, el documento D1 es considerado el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga un método para la producción de una proteína heteróloga o recombinante, la cual es preferiblemente una proteína sanguínea de un humano o animal, dentro de las cuales se encuentra la proteasa ADAMTS, específicamente ADAMTS – 13 (Pág. 15, párr. [0004]). Se emplea un cultivo celular libre de proteína animal, para la producción de la proteína recombinante, en el cual las células secretan la proteína ADAMTS13 (o Factor von Willebrand (rVWF)) (Pág. 9, párr. [0003] - Pág. 16, párr. [0002]). Además se afirma que se cultivan células del tipo CHO, en un tanque agitado o un tanque de transporte aéreo que se perfunde con un medio adecuado. Adicionalmente las células pueden cultivarse por medio de métodos quimiostáticos (Pág. 12, párr. [0005]).

Típicamente la densidad celular es de 1.0x10⁶ a 5.0x10⁶ células por mL, de manera adecuada se encuentra entre 1.0x10⁶ a 3.5x10⁶ células por mL. El aumento de la concentración celular hacia el extremo superior de los intervalos preferidos puede mejorar la productividad volumétrica (Pág. 15, párr. [0002]). Cuando se producen los complejos de glicoproteínas como el Factor VIII y vWF, estos se purifican mediante centrifugación para remover las células del sobrenadante del cultivo (Pág. 16, párr. [0004]). El cultivo libre de proteínas puede ser formulado como una composición para el tratamiento de pacientes que padecen hemofilia A (Pág. 18, párr. [0001]).

En cuanto al documento D2 divulga un medio de cultivo libre de proteínas adecuado para el crecimiento a largo plazo de células, las cuales producen sustancias biológicamente o clínicamente útiles (Col. 2, párr. [0002]). Se proporciona una mezcla de elementos traza adecuados para ser utilizados en un medio de cultivo tisular libre de proteínas (Col. 2, párr. [0003]).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método para producir una composición ADAMTS13 (rA13) recombinante, consiste en que el contenido de amonio del sobrenadante del cultivo celular se mantiene a una concentración debajo de 10mM.

El efecto que logra el incluir el contenido de amonio del sobrenadante del cultivo en una concentración debajo de 10mM, es incrementar la productividad específica y volumétrica de un cultivo de células ADAMTS13.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un método para la producción una composición ADAMTS13 alternativo, que permita aumentar la productividad de ADAMTS13 en un cultivo celular”.

Sin embargo, el documento D2 ya sugería que la adición de amonio (NH_4^+) como un elemento traza, podía contribuir positivamente con las condiciones de crecimiento del cultivo (Col. 5, párr. [0004]), por lo cual el desarrollar un método para producir una composición ADAMTS13 (rA13), que comprenda incorporar bajas concentraciones de amonio, con el objetivo de mejorar la productividad de la expresión de ADAMTS13 en un cultivo celular, es un parámetro ampliamente conocido por la persona normalmente versada en la materia, por lo cual el objeto reclamado por la solicitante según la reivindicación 1, carece de altura inventiva a la luz de la combinación de los documentos D1 y D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias para adicionar sales de amonio (en concentraciones muy bajas) en un medio de cultivo para mejorar las condiciones de crecimiento del mismo divulgadas en el documento D2, en el método para producir una composición ADAMTS13 recombinante (Pág. 1, párr. [0002] - Rv. 1 - 43) divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones 2 – 22 no mencionan características adicionales que hagan inventivo el método para producir ADAMTS13 de la reivindicación 1, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

En respuesta al argumento de la solicitante según el cual el documento D1 no enseña ni divulga el control del contenido de amonio durante el cultivo de las células por debajo de 10 mM, este Despacho se permite aclarar que aunque el documento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

D1 no especifica una concentración de amonio, si divulga diferentes estrategias que pueden ser empleadas para controlar el crecimiento en un medio de cultivo durante un proceso de producción a gran escala (Fed – Batch), dentro de las cuales se indica que la concentración de amonio puede ser utilizada como un mecanismo para el monitoreo y control del crecimiento del cultivo celular (Pág. 12 párr. [0004]), adicionalmente el documento D2 ya sugería que la adición de amonio (NH_4^+) como un elemento traza, podía contribuir positivamente con las condiciones de crecimiento del cultivo (Col. 5, párr. [0004]), por lo cual para una persona normalmente versada en la materia sería evidente que las variaciones en la concentración de este parámetro regularía la producción de ADAMTS13 en un cultivo celular, y por lo tanto la totalidad de las características técnicas esenciales del método reclamado por la solicitante serían obvias a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En cuanto al argumento de la solicitante según el cual la presente invención proporciona el sorprendente descubrimiento de suplementar el medio de cultivo con cobre y mantener la concentración de amonio por debajo de 10 mM, este Despacho se permite aclarar que el documento D1 ya sugería la etapa de suplementar un medio de cultivo con cobre en una concentración equivalente a 3.2 - 50 $\mu\text{g/L}$ (Pág. 10, párr. [0001]), el cual comprende el intervalo de concentración final de cobre del medio de cultivo de células basales de 4 $\mu\text{g/L}$ y 20 $\mu\text{g/L}$ reclamado por la solicitante. Cabe resaltar que la variación de este tipo de parámetros, corresponde al que hacer de la persona normalmente versada en la materia, y no representa altura inventiva, a la luz de las enseñanzas del documento D1.

En referencia al argumento de la solicitante según el cual el documento D2 enseña adicionar sales de amonio para aumentar la producción de polipéptidos recombinantes, como una enseñanza contraria a la presente solicitud, este Despacho se permite aclarar que el documento D2 sugiere la adición a un medio de cultivo de una mezcla de elementos traza (concentraciones muy bajas) dentro de los cuales se sugiere la adición de iones amonio NH_4^+ (Col. 5, párr. [0005]), como una alternativa que contribuye positivamente a mejorar las condiciones de crecimiento del cultivo (Col. 5, párr. [0004]), por lo cual teniendo en cuenta que la solicitante no especifica claramente la concentración de amonio presente en el sobrenadante de cultivo celular, ya que afirma que dicha concentración se encuentra por debajo de 5 o 10 mM, para una persona versada en la materia sería evidente que el mantener concentraciones de amonio muy bajas en el medio de cultivo permitiría mejorar la productividad de la expresión de ADAMTS13, y por lo tanto el objeto reclamado en la presente solicitud no presenta altura inventiva a la luz de la combinación de los documentos D1 y D2.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No:50155

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/13-025476

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "MÉTODO PARA PRODUCIR ADAMTS13 RECOMBINANTE EN CULTIVO CELULAR".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Baxter International INC. y Baxter Healthcare S.A, advirtiéndole(s) que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Ago 2015

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, cavelier@cavelier.com

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez
Aprobó: José Luis Londoño FernÁndez