

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-137198- -4	FECHA: 2016-04-11 09:48:09
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 5
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

Asunto: Radicación: 14-137198- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 4105
 Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/CN2012/085182				
Fecha de Presentación Internacional	23/11/2012				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	14-137198-00000-0000	25/junio/2014
Reivindicaciones:	14-137198-00000-0000	25/junio/2014
Dibujos:	14-137198-00000-0000	25/junio/2014
Secuencias:	14-137198-00000-0000	25/junio/2014
Prioridad:	CN 201110380864.7	25/noviembre/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En la presente solicitud se estudiarán las 11 reivindicaciones del radicado 14-137198-00000-0000.

Título de la solicitud: “MÉTODO PARA EXPRESAR ALTAMENTE PROTEÍNAS RECOMBINANTES DE BACTERIAS DISEÑADAS POR INGENIERÍA Y USO DE LAS MISMAS”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de mejorar los métodos de expresión de antibióticos con estructura proteica para lograr un alto rendimiento.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para producir proteínas con actividad antibiótica en sistemas de expresión bacteriana, donde dichas proteínas tienen un extremo hidrófilo de colicina y el extremo hidrófobo es el polipéptido del grupo funcional objetivo capaz de unir el objetivo.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 1/18; C12N 15/70; C12N 1/20; C12N 1/21; C12N 15/67

4. De la solicitud de patente

Título

La expresión “ALTAMENTE PROTEÍNAS RECOMBINANTES” no es clara, se sugiere a la solicitante realizar la modificación necesaria a la traducción.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las expresiones “expresar altamente proteínas”, “producir solución de bacteria de semillas” “líquido de bacteria e semilla” “solución de bacterias de semilla”, presente en las reivindicaciones 1 y 3 no son claras, se sugiere a la solicitante revisar el uso de dicha terminología que no es de amplio uso en el campo técnico o en su defecto la traducción al español.

El método de las reivindicaciones 1 y 9 no es claro porque la solicitante no proporciona la estructura del plásmido ni del polinucleótido que codifica la proteína de fusión que se desea producir. Se recuerda a la solicitante que un plásmido y un polinucleótido deben caracterizarse por su SEQ ID NO, la cual debe tener debido sustento en la descripción. Adicionalmente, el método 1 no es claro porque no se define como se “induce la producción de proteína” ni la metodología (incluyendo las composiciones y equipos necesarios) para el paso de extraer y purificar la proteína de interés.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 25 de noviembre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO2011026447	“New antibiotic containing simulacrum antibody, preparation method and application thereof”	11 de marzo de 2011
D2	http://www.thelabrat.com/protocols/m9minimal.shtm	“M9 Minimal Media Recipe (1000 ml)”	2005
D3	Coen van der Weijden (Molecular Cellphysiology)	“Rich media for microorganisms”	03/02/2003
D4	Catalogo Novalgen	“Protein Expression”	2002-2003

El documento D1¹ divulga un método para la producción de antibióticos que es un polipéptido que comprende un extremo Colina y un extremo una proteína inmunogénica (Párr. [0025] de la traducción disponible en la publicación EP2474558A1)

El documento D2² divulga la composición cual cuantitativa del medio M9 para crecimiento de cepa de E. coli empleadas en recombinación.

El documento D3³ divulga medios de cultivo para microorganismos como por ejemplo Escherichia coli.

El documento D4⁴ divulga los distintos tipos de cepas de E. coli comercialmente disponibles en novalgen para los años 2002-2003.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un método para expresar altamente proteínas recombinantes de bacterias diseñadas por ingeniería, en donde el extremo con hidrofiliidad de la proteína recombinante es polipéptido de colicina y el otro extremo con naturaleza hidrófoba es el polipéptido del grupo funcional objetivo que es capaz de unir el objetivo, el método comprende:*

(1) transfectar el plásmido recombinante para expresar la proteína recombinante en bacterias E.coli diseñadas por ingeniería con sistema pET para obtener colonias monoclonales positivas,

(2) producir solución de bacterias de semillas de las colonias monoclonales positivas, e inducir expresión de proteína y cultivo de expansión de la solución de bacterias de semillas; el sobrenadante de la solución cultivada para expansión contiene proteína recombinante expresada,

(3) extraer y purificar la proteína recombinante del sobrenadante, en donde la bacterias E.coli diseñada por ingeniería con sistema pET es E.coliB834 (DE3).”

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D4
Método para expresar proteínas recombinantes	Método para la producción de antibióticos que es un polipéptido que comprende un extremo Colina y un extremo una proteína inmunogénica (Párr. [0025])	
Transfectar el plásmido recombinante para expresar la proteína recombinante en bacterias E.coli diseñadas por ingeniería con sistema pET para obtener colonias monoclonales positivas	Introducir un vector en una célula hospedera de Ecoli BL-21 (Párr. [0026])	
Producir solución de bacterias de semillas de las colonias monoclonales positivas, e inducir expresión de proteína y cultivo de expansión de la solución de bacterias de semillas; el sobrenadante de la solución cultivada para expansión contiene proteína recombinante expresada	Propagación del cultivo en un medio 8-10 FBL a 250 rpm 30°C 3 a 4 horas y a 42°C a 250 rpm por 0.5 horas y luego enfriado a 37°C a 250 rpm por 1.5 horas. (Párr. [0026])	
Extraer y purificar la proteína recombinante del sobrenadante	Aislar y purificar el polipéptido. El aislamiento se hace por centrifugación a 4°C 75000g por 90 minutos, la adición de 5 millones de unidades de sulfato de estreptomycin para depositar el DNA, posterior centrifugación a 10000g a 4°C por 10 minutos. La purificación se llevó a cabo en una columna de intercambio iónico CM eludida con 0.3 NaCl + 50mM de buffer de ácido bórico. (Párr. [0026])	
Características esenciales	D1	D4

1:<https://www.google.com/patents/WO2011026447A1?cl=en>

2:<http://www.thelabrat.com/protocols/m9minimal.shtml>

3:<http://www.falw.vu/~microb/Protocols/coen/media%20buffers%20reagents.pdf>

4:<http://www.vrgene.com/documents/vector/c183-001.pdf> 1er Art 45

donde la bacterias E.coli diseñada por ingeniería con sistema pET es E.coli B834 (DE3)		Divulga características estructurales y usos de cepas de E. coli que incluyen BL-21, B834 y B834 (DE3). (tabla 1 Pág. 88).
--	--	--

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a el método reclamado puesto que divulga un método para la producción de antibióticos que es un polipéptido que comprende un extremo Colina y un extremo una proteína inmunogénica (Párr. [0025]), que comprende introducir un vector en una célula hospedera de Ecoli BL-21 (Párr. [0026]), la propagación del cultivo en un medio 8-10 FBL a 250 rpm 30°C 3 a 4 horas y a 42°C a 250 rpm por 0.5 horas y luego enfriado a 37°C a 250 rpm por 1.5 horas. (Párr. [0026]), aislar y purificar el polipéptido. El aislamiento se hace por centrifugación a 4°C 75000g por 90 minutos, la adición de 5 millones de unidades de sulfato de estreptomicina para depositar el DNA, posterior centrifugación a 10000g a 4°C por 10 minutos. La purificación se llevó a cabo en una columna de intercambio iónico CM eludida con 0.3 NaCl + 50mM de buffer de ácido bórico. (Párr. [0026])

La diferencia entre el método de la reivindicación 1 y lo divulgado en el documento D1 consiste en la selección de la cepa en la cual se realiza la producción E.coli B834 (DE3).

El efecto técnico asociado a la selección de dicha cepa es que mejora la producción de los péptidos (Tabla 3 Pág. 14 de la descripción)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para mejorar la producción de péptidos”.

Sin embargo, la utilización de una cepa E. Coli B834 (DE3) en procedimiento de transformación estaba divulgada previamente en el documento D4 (tabla 1 Pág. 88).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a remplazar la cepa de E. Coli BL-21 por la cepa B834 (DE3) en el método divulgado en el documento D1 de acuerdo con lo divulgado en D4 para llegar al objeto de la reivindicación 1 de manera obvia, por tanto, la reivindicación carece de nivel inventivo.

Las reivindicaciones 3 y 4 a 9 no divulgan características técnicas esenciales adicionales por lo cual se considera que tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 2 consiste en “De acuerdo con el método de la reivindicación 1, medio de cultivo de expansión utilizado para dicho cultivo de expansión de la solución de bacterias de semillas tiene agua como disolvente y comprende los siguientes componentes: NaCl 6.0-6.7 g/L, peptona 25.0 g/L, polvo de levadura 7.5 g/L, glucosa 0.6-2.0 g/L, Na2HP047H20 6.8-18.3 g/L, KH2P04 3.0-4.3 g/L, NH4C11.0-1.4 g/L, MgSO4 0.2-0.4 g/L, CaCl20.01 g/L, metionina 0-40 mg/L.”

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Medio de cultivo		
Agua como disolvente	H ₂ O Destilada	
NaCl 6.0-6.7 g/L	NaCl 0.5 g/L	
Peptona 25.0 g/L,		Peptona 20 g/L
Polvo de levadura 7.5 g/L,		Extracto de levadura 10g/L
Glucosa 0.6-2.0 g/L,.	Glucosa 4 g/L	
Na ₂ HP0 ₄ 7H ₂ 0 6.8-18.3 g/L,	Na ₂ HPO ₄ -7H ₂ O 12.8 g/L	
KH ₂ P0 ₄ 3.0-4.3 g/L,	KH ₂ PO ₄ 3 g/L	
NH ₄ Cl 1.0-1.4 g/L,	NH ₄ Cl 1 g/L	
MgSO ₄ 0.2-0.4 g/L,	MgSO ₄ 0.24 g/L	
CaCl ₂ 0.01 g/L,	CaCl ₂ 0.01 g/L	
Metionina 0-40 mg/L	-	-

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano al medio de cultivo
Expediente 14-137198- -4 1er Art 45

reclamado porque divulga el método de preparación y las concentraciones para un medio M9 que comprende: H2O Destilada, NaCl 0.5 g/L, Glucosa 4 g/L, Na2HPO4-7H2O 12.8 g/L, KH2PO4 3 g/L, NH4Cl 1 g/L, MgSO4 0.24 g/L y CaCl2 0.01 g/L, de acuerdo con la conversión de unidades presentada en la siguiente tabla:

componente	g/L Solución Concentrada	Alicuota mL	g/L Solución Final
Na2HPO4-7H2O	64	200	12,8
KH2PO4	15		3
NaCl	2,5		0,5
NH4Cl	5		1
MgSO4	1M = 120,4 g/L	2	0,2408
Glucosa	20% = 200 g/l	20	4
CaCl2	1M = 110,98 g/L	0,1	0,011098
Volumen final	1000 mL		

La diferencia entre el medio de cultivo divulgado por el documento D2 y el de la solicitud es que el medio de la solicitud contiene peptona y polvo de levadura.

El efecto que logra el incluir la inclusión de peptona y polvo de levadura en el medio de cultivo es cumplir la función de sustrato de nutrientes para el crecimiento del cultivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el medio de cultivo conocido en D2 para promover el crecimiento del cultivo de la cepa de E. coli B834 (DE3)”.

Sin embargo, la utilización de peptona y polvo de levadura para un medio de cultivo de E. coli es conocido en el documento D3, el cual divulga un medio de crecimiento optimo que comprende Peptona 20 g/L y Extracto de levadura 10g/L. Es pertinente aclarar, que la optimización de concentraciones de medios de cultivo para cada laboratorio corresponde a la aplicación de medios técnicos conocidos por la persona normalmente versada en la materia.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría peptona y polvo de levadura divulgados en el documento D3 en el medio divulgado en el documento D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 3 y 10 a 11 no divulgan características técnicas esenciales adicionales por lo cual se considera que tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011026447	1, 4-9	Nivel inventivo
D2	http://www.thelabrat.com/protocols/m9minimal.shtm	2, 3, 10-11	Nivel inventivo
D3	Coen van der Weijden (Molecular Cellphysiology)	2, 3, 10-11	Nivel inventivo
D4	Catalogo Novalgen	1, 4-9	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2016-04-19

Elaboró: Sandra Carolina Crespo

Revisó: Lenin Roberto Guerrero

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL No de Radicación: 14-137198						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		"Colicin fusion proteins" "Ecoli" "method" "FB medium"				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		C07K 1/18; C12N 15/70; C12N 1/20; C12N 1/21; C12N 15/67				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
EPOQUE		GOOGLE PATENTS	ESPACENET			
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	21/01/2015	WO2011026447			x	
		AIDAN J. DOHERTY ET AL: "A superior host strain for the over-expression of cloned genes using the T7 promoter based vectors", NUCLEIC ACIDS RESEARCH, vol. 23, no. 11, 1 January 1995 (1995-01-01), pages 2074-2075, XP055194412, ISSN: 0305-1048, DOI: 10.1093/nar/23.11.2074				x
		ZINDER N D ET AL: "The filamentous phage (Ff) as vectors for recombinant DNA-a review", GENE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 19, no. 1, 1 July 1982 (1982-07-01), pages 1-10, XP023502394, ISSN: 0378-1119, DOI: 10.1016/0378-1119(82) 90183-4 [retrieved on 1982-07-01]				x
	QIU X-Q ET AL: "An engineered multidomain bactericidal peptide as a model for targeted antibiotics against specific bacteria SH NG GROUP, US, vol. 21, no. 12, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 1480-1485, XP003010122, ISSN: 1087-0156, DOI: 10.1038/NBT913				x	
		EP 2 474 558 A1 (PROTEIN DESIGN LAB LTD [CN]) 11				x

		July 2012 (2012-07-11)				
USPTO		US20040180423				X
		Nature Biotechnology 21, 12:1480-1485,2003.				X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
M9 Minimal Media Recipe (1000 ml), http://www.thelabrat.com/protocols/m9minimal.shtml						
Rich media for microorganisms, http://www.falw.vu/~microb/Protocols/coen/media%20buffers%20reagents.pdf						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA / UNIDAD DE INVENCION (Pantallazos)

EPOQUENET

26	21.787	/IC C12N15/70
27	41.771	/IC C12R1/19
28	79.476	/IC C12N1/20
29	6.181	/IC C07K1/18
30	0	/IC C012N15/67
31	0	IC C12N15/67
32	0	/ IC C12N15/67
33	7.902	/IC C12N15/67
34	0	24 AND 27
35	986	33 AND 27
36	10	COLICIN 3D PROTEIN+
37	0	35 AND 36