

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

Señor(a)
MABXIENCE S.A.
notificaciones@bc.com.co

Asunto: PATENTE DE INVENCION - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2014/056700				
Fecha de Presentación Internacional	3 de abril de 2014				

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	15-261580-00000-0000	3 de noviembre de 2015
Reivindicaciones:	15-261580-00000-0000	3 de noviembre de 2015
Dibujos:	15-261580-00000-0000	3 de noviembre de 2015
Prioridad(es):	País: EP, Número: 13162241.7 Fecha: 4 de abril de 2013	

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud 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 Capítulo Primero 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

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 15 del capítulo reivindicatorio (Radicado No. 15-261580-00000-0000).

Título de la solicitud: “UN PROCEDIMIENTO PARA AUMENTAR LA FORMACIÓN DE ÁCIDO PIROGLUTÁMICO DE UNA PROTEÍNA” (Radicado No. 15-261580-00000-0000).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un procedimiento de purificación robusto y reproducible a escala industrial con un soporte analítico para satisfacer los requisitos de pureza en proteínas farmacéuticas, tales como anticuerpos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un procedimiento para la conversión de un residuo de glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de una proteína en ácido piroglutámico en un proceso de purificación.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/28.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque se refiere de manera general a “*una proteína*”, sin embargo, la solicitud se refiere únicamente a anticuerpos, particularmente al anticuerpo anti-CD20 Ratuximab, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art. 30 D 486, Art. 22 PCT)

1. La reivindicación 1 no es clara porque:
 - Se encabeza como un procedimiento para la purificación de una proteína, pero no se define mediante una secuencia lógica de etapas y las condiciones técnicas específicas necesarias para llevarlas a cabo, toda vez que la expresión “*una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven*” no define por sí misma las características del método reclamado. Se sugiere definir las características técnicas esenciales de las etapas comprendidas en el método, entre ellas las condiciones de incubación, tales como la composición del medio, el tiempo y temperatura de incubación, las características de la proteína que se busca purificar, tales como la secuencia de aminoácidos de la misma.
 - No es claro a que se refiere el término “y/o” en el contexto de la expresión “*una proteína que contiene una glutamina N-terminal y/o un ácido glutámico N-terminal*” toda vez que una proteína contiene únicamente un residuo N terminal, razón por lo que no es claro cómo puede tener simultáneamente un residuo de glutamina y uno de ácido glutámico.
2. Las reivindicaciones 2 y 3 no son concisas porque los términos “*anticuerpo*” y “*anticuerpo anti-CD20*” son generales y no definen las características técnicas de

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

la proteína a purificar por el método reclamado. Se sugiere definir el anticuerpo a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID No., las secuencias variables de la cadena ligera y pesada, o las secuencias de las 6 regiones de determinación de complementariedad CDR's comprendidos en dichas cadenas, tal como se hace en la reivindicación 4.

3. Las reivindicaciones 1 - 3 no están soportadas en la descripción, toda vez que la misma proporciona información únicamente para un método de purificación de Rituximab, también conocido como Rituxan (Pág. 27-31, Ej. 1-5). De esta forma, extrapolar los resultados encontrados a cualquier tipo de proteína o anticuerpo anti-CD20, se considera especulativo. Se sugiere restringir la materia reclamada a una razonable generalización de la materia obtenida y ensayada, es decir de aquella que cuanta con adecuado sustento.
4. Las reivindicaciones 5, 6, 9-11, no son claras porque se refieren a la etapa de conversión, sin embargo, dicha etapa no ha sido mencionada en ninguna reivindicación precedente, toda vez que la única etapa mencionada en la reivindicación 1 es una incubación. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.
5. La reivindicación 6 no es clara porque los términos "*medios celulares*" y "*tampón*" son generales e imprecisos por lo que no definen las características del medio empleado. Se sugiere definir la composición del medio empleado, incluyendo el tipo de medio, la identidad y concentración del agente amortiguador y el pH del mismo, los cuales de acuerdo a la descripción son buffer fosfato 30-90mM, con un pH 5,8 o 6,2, y una concentración de NaCl de 25 o 50 mM (Pág. 27-31, Ej. 1-5).
6. La reivindicación 9 no es clara porque:
 - Se refiere a un valor de porcentaje de conversión, que es un resultado a alcanzar, y no definen el procedimiento reclamado, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales que contribuyen a la obtención de dicho porcentaje.
 - El término: "*al menos*" es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
7. La reivindicación 10 no es clara porque la expresión "*la conversión no enzimática de (...)*" que es una limitación negativa de la forma en la que se logra la reacción de formación de ácido piroglutámico, sin embargo, no se menciona la forma en que dicha reacción se lleva a cabo, en esta ni en ninguna de las reivindicaciones precedentes, de forma que no es posible comprender cuál es el alcance de la materia reclamada. Se sugiere realizar las aclaraciones y correcciones correspondientes.
8. La reivindicación 12 no es clara porque:

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

- No se establece el orden en el que se dan las etapas mencionadas en el proceso reclamado, por lo que no es posible establecer el objeto reclamado. Se sugiere hacer las aclaraciones pertinentes.
 - El término “*resina adecuada*” no define las características de las cromatografías mencionadas. Se sugiere definir la identidad química de las resinas de afinidad e intercambio iónico (aniónico y catiónico) y sus características técnicas, ya que dichas características son necesarias para establecer una comparación con el estado de la técnica. Lo mismo es aplicable a la reivindicación 13.
9. La reivindicación 13 no es clara porque no se establecen las condiciones de las etapas que conforman el método, toda vez que únicamente se enuncian los objetivos de las mismas de acuerdo a expresiones generales como “*captura*”, “*inactivación viral*”, “*conversión*”, “*elución en gradiente*”, “*filtración viral*”, que no establecen las condiciones necesarias para llevar a cabo cada una de dichas etapas. Se sugiere definir:
- Identidad química de las resinas necesarias para llevar a cabo las cromatografías (de afinidad, intercambio aniónico y catiónico), así como la composición de los reguladores de elución empleados,
 - Características y condiciones del método de inactivación vírica empleado.
 - Características del proceso realizado para lograr la conversión de los residuos de ácido glutámico o glutamina N-terminales en ácido piroglutámico,
 - Condiciones del gradiente empleado para la separación de isoformas, referidas a la composición de los eluyentes empleados y su pH,
 - Tipos de membrana, tamaños de poro y condiciones de presión empleados en las filtraciones.
10. La reivindicación 14 no es clara porque la expresión “*enfriamiento pasivo*” es general y no define las características de la etapa mencionada. Se sugiere definir las condiciones bajo las que se realiza dicho enfriamiento.
11. La reivindicación 15 no es concisa porque se refiere a un método para preparar una proteína, sin embargo, se limita a repetir las características técnicas mencionadas en reivindicaciones previas, por lo que se considera redundante. Se sugiere incluir características técnicas que limiten modalidades particulares de la invención o eliminarla.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla. Lo anterior teniendo en cuenta que, si bien el documento menciona una serie de ejemplos en los que se evalúan las diferentes condiciones para la formación de ácido piroglutámico, tales como la temperatura, pH, composición del medio de incubación, concentración del agente amortiguador y del NaCl (Pág. 27-31, Ej. 1-4), no se presenta una compilación de los resultados obtenido de cada uno de los ensayos mencionados, toda vez que el ejemplo 5 (Pág. 31), menciona de manera general la “(...) *incubar el anticuerpo Rituximab durante aproximadamente 28 horas a 37°C (...)*”. En ausencia de esta compilación es imposible determinar cuál es la mejor manera encontrada por el solicitante para llevar a cabo la invención, y por lo tanto la descripción es insuficiente para sustentar la materia reclamada.

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

Por otra parte, se sugiere modificar las imágenes presentadas, toda vez que la calidad de las mismas dificulta su estudio y comprensión, particularmente la figura 5.

Se sugiere hacer las aclaraciones correspondientes.

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: 04 de abril de 2013, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Chelius D. <i>et al.</i> <i>Analytical Chemistry</i> . Vol. 78, No. 7, Págs. 2370-2376.	“Formation of Pyroglutamic Acid from N-Terminal Glutamic Acid in Immunoglobulin Gamma Antibodies”	24/Febrero/2006
D2	Yu L <i>et al.</i> <i>Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> . Vol. 42, No. 4, Págs. 455 – 463.	“Investigation of N-terminal glutamate cyclization of recombinant monoclonal antibody in formulation development”	11/Agosto/2011
D3	US20060121032	“Optimized anti-CD20 monoclonal antibodies having Fc variants”	08/Junio/2006
D4	Kelley. <i>mAbs</i> . Vol. 1, No. 5, Pág. 443-452.	“Industrialization of mAb production technology: The bioprocessing industry at a crossroads”	01/Septiembre/2009

El documento D1¹ divulga la identificación de la formación de ácido piroglutámico a partir de ácido glutámico N-terminal en las cadenas pesadas y cadenas ligeras de varios anticuerpos por incubación a 37 y 45 ° C (Resumen).

El documento D2² enseña el estudio, por medio de dos técnicas basadas en la espectrometría de masas, de la formación N-piroglutamyl y la alta tasa de conversión a pGlu en el extremo N-terminal de un anticuerpo monoclonal (mAb) durante el desarrollo de la formulación (Resumen).

El documento D3³ divulga anticuerpos optimizados anti-CD20 que tienen variantes en la región Fc y métodos para su producción (Resumen).

El documento D4⁴ divulga una revisión de las técnicas empleadas en la manufactura de los anticuerpos monoclonales (mAbs) (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

1Formation of pyroglutamic acid from N-terminal glutamic acid in immunoglobulin gamma antibodies. Chelius D. *et al.* *Analytical Chemistry*. Vol. 78, No. 7, Págs. 2370-2376. <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ac051827k>

2 Investigation of N-terminal glutamate cyclization of recombinant monoclonal antibody in formulation development. Yu L *et al.* *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. Vol. 42, No. 4, Págs. 455 – 463. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708506003645>.

3<https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/989dec2d2aad56b58997/US20060121032A1.pdf>

4 Industrialization of mAb production technology: The bioprocessing industry at a crossroads. Kelley. *mAbs*. Vol. 1, No. 5, Pág. 443-452. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/mabs.1.5.9448>

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un procedimiento para la purificación de una proteína que contiene una glutamina N-terminal y/o un ácido glutámico N-terminal, comprendiendo el procedimiento una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven la ciclación de la glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de dicha proteína a ácido piroglutámico”* (Radicado No. 15-261580-00000-000).

Características esenciales	D1
Un procedimiento para la purificación de una proteína, que comprende:	Formación de ácido piroglutámico en anticuerpos (Pág. 2374, Col. 1).
una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven la ciclación de la glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de dicha proteína a ácido piroglutámico	Incubación de anticuerpos A, B, C y D, que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal (Pág. 2374, Col. 1, Tabla 1) En diferentes condiciones de pH y temperatura que conllevan a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. 2374, Col- 1-2, Figura 7; Pág. 2375, Col. 1, Figura 8)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que se refiere a la incubación de anticuerpos que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal, en donde dicha incubación conlleva a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. Pág. 2374, Col. 1), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Asimismo, el documento D1 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicaciones 2 y 11: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal que conlleva a la formación de ácido piroglutámico (Pág. 2374, Col. 1, Tabla 1).
- Reivindicación 5: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal a temperaturas de 37°C y 45°C que conlleva a la formación de ácido piroglutámico (Pág. 2374, Col. 1).
- Reivindicaciones 6 y 8: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal en presencia de amortiguadores de histidina y acetato de sodio a pH 5.5 (Pág. 2375, Col. 2, Figura 10).
- Reivindicación 10: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal que conlleva a la formación de ácido piroglutámico en ausencia de enzimas (Pág. 2375, Col. 1).

Las reivindicaciones dependientes 2, 5, 6, 8-11 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

La reivindicación 1 consiste en: “*Un procedimiento para la purificación de una proteína que contiene una glutamina N-terminal y/o un ácido glutámico N-terminal, comprendiendo el procedimiento una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven la ciclación de la glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de dicha proteína a ácido piroglutámico*” (Radicado No. 15-261580-00000-000).

Características esenciales	D2
Un procedimiento para la purificación de una proteína, que comprende:	Ciclación del ácido glutámico N terminal en anticuerpos monoclonales (Pág. 457, Numeral 3.1 “ <i>N-Pyroglutamate identification and confirmation</i> ”).
una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven la ciclación de la glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de dicha proteína a ácido piroglutámico	Almacenamiento de anticuerpos monoclonales bajo diferentes condiciones de pH y temperatura que conllevan a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. 458, Col- 1-2, Tabla 1)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, que se refiere almacenamiento de anticuerpos monoclonales que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal en las cadenas pesada y ligera, en donde dicho almacenamiento conlleva a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. 457, Numeral 3.1 “*N-Pyroglutamate identification and confirmation*”), por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva, según lo divulgado en el documento D2.

Asimismo, el documento D2 divulga las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicaciones 2 y 11: Almacenamiento de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal que conlleva a la formación de ácido piroglutámico (Pág. 457, Numeral 3).
- Reivindicación 5: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal a una temperatura de 45°C que conlleva a la formación de ácido piroglutámico (Pág. 459, tabla 1).
- Reivindicaciones 6 y 8: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal en presencia de amortiguadores de acetato, propionato, glicolato, glutamato, histidina y succinato pH 4.5, 4.7, 5.0, 5.2 y 5.5 (Pág. 459, tabla 1).
- Reivindicación 10: Incubación de anticuerpos con un residuo de ácido glutámico en el extremo N-terminal que conlleva a la formación de ácido piroglutámico en ausencia de enzimas (Pág. 462, Col. 2, “*Conclusions*”).

Las reivindicaciones dependientes 2, 5, 6, 8-11 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

La reivindicación 3 consiste en: “*El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2 en el que la proteína es un anticuerpo anti-CD20*” (Radicado No. 15-261580-00000-000).

Características esenciales	D1	D3
Un procedimiento para la purificación de una proteína, que comprende:	Formación de ácido piroglutámico en anticuerpos (Pág. 2374, Col. 1).	Purificación de proteínas (Pág. 28, Párr. [0163])
una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven la ciclación de la glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de dicha proteína a ácido piroglutámico	Incubación de anticuerpos A, B, C y D, que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal (Pág. 2374, Col. 1, Tabla 1) En diferentes condiciones de pH y temperatura que conllevan a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. 2374, Col- 1-2, Figura 7; Pág. 2375, Col. 1, Figura 8)	No se menciona
la proteína es un anticuerpo anti-CD20	No se menciona	la proteína es el anticuerpo Rituximab (Pág. 40, Párr. [0232])

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al método definido en la reivindicación 1 porque divulga refiere a la incubación de anticuerpos que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal, en donde dicha incubación conlleva a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. Pág. 2374, Col. 1).

La diferencia entre el método definido en la reivindicación 3 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que el método reclamado se emplea como proteína un anticuerpo anti-CD20, mientras que el documento D1 no menciona dicho anticuerpo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a la inclusión de un anticuerpo anti-CD20, toda vez que la solicitud no presenta datos comparativos que demuestren un efecto asociado al blanco del anticuerpo empleado, sino que se limitan a la comparación del efecto logrado por las distintas condiciones de temperatura, concentración de proteínas y composición del medio, en las que se da la incubación del anticuerpo (Pág. 27-32, Ej. 1-5).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo proporcionar un método para la formación de ácido glutámico N-terminal en un anticuerpo alternativo al ya conocido en el documento D1.

Sin embargo, la purificación de anticuerpos anti-CD20 que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal se habían divulgado previamente en el documento D3, que se refiere a la producción de anticuerpos anti-CD20 optimizados y métodos para su preparación (Pág. 1, Párr. [0002]). Por otra parte, la persona del oficio normalmente versada en la materia conoce el efecto protector frente a la acción de aminopeptidasas

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

que tienen las modificaciones postraduccionales como la ciclación del residuo de ácido glutámico⁵.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría un anticuerpo anti-CD20 de acuerdo a lo enseñado en el documento D3 en el método para para la formación de ácido glutámico N-terminal divulgado en el documento D1, llegando así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, los documentos D1 y D3 divulgan las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicación 4: Síntesis y purificación de anticuerpos anti-CD20 que comprenden una cadena ligera de secuencia SEQ ID No. 6 y una cadena pesada de SEQ ID No. 7, donde dichas secuencias presentan un 100% de identidad y cobertura con las secuencias de la solicitud SEQ ID No. 1 y 2, respectivamente (Ver Figuras 1 y 2) (Documento D3, Pág. 8, Párr. [0065]).

SEQ_ID_NO_1_Solicitud	QIVLSQSPAILSPGKVTMTCRASSSVSYIHWFQKPGSSPKPIYATSNLASGVPVR
SEQ_ID_NO_6_D3	QIVLSQSPAILSPGKVTMTCRASSSVSYIHWFQKPGSSPKPIYATSNLASGVPVR
SEQ_ID_NO_1_Solicitud	FSGSGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQQTNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
SEQ_ID_NO_6_D3	FSGSGSGTSYSLTISRVEADAATYYCQQTNPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
SEQ_ID_NO_1_Solicitud	DEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQNKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT
SEQ_ID_NO_6_D3	DEQLKSGTASVCLLNIFYPREAKVQNKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT
SEQ_ID_NO_1_Solicitud	SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ_ID_NO_6_D3	SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Figura 1 Alineamiento entre las secuencias SEQ ID No. 1 de la solicitud y la SEQ ID No. 6 del documento D3

SEQ_ID_NO_2_Solicitud	QVQLQQPQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSY
SEQ_ID_NO_7_D3	QVQLQQPQGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAIYPNGDTSY
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	NQKFKGKATLTADKSSSTAYHQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGTTVTVS
SEQ_ID_NO_7_D3	NQKFKGKATLTADKSSSTAYHQLSSLTSEDSAVYYCARSTYYGGDWYFNVWAGTTVTVS
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVMSINSGALTSVGVHFPFPAVLQS
SEQ_ID_NO_7_D3	AASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVMSINSGALTSVGVHFPFPAVLQS
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	SGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG
SEQ_ID_NO_7_D3	SGLYSLSSVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKAEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLG
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	GPSVFLFPPKPKDRLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAITKPREEQY
SEQ_ID_NO_7_D3	GPSVFLFPPKPKDRLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAITKPREEQY
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
SEQ_ID_NO_7_D3	NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVENESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDKSR
SEQ_ID_NO_7_D3	ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVENESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSKLTVDKSR
SEQ_ID_NO_2_Solicitud	WQQGIVFSCSVHHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ_ID_NO_7_D3	WQQGIVFSCSVHHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Figura 2 Alineamiento entre las secuencias SEQ ID No. 2 de la solicitud y la SEQ ID No. 7 del documento D3

Las reivindicaciones dependientes 4 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

5 To protect peptide pharmaceuticals against peptidases. Rink *et al.* *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 2010, Vol. 61, No. 2, Págs. 210 - 218.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1056871910000262>

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

Las reivindicaciones 3, 4 y 7 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 12 consiste en: “*El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 que comprende además las etapas de una cromatografía con proteína A con una resina adecuada y una cromatografía de intercambio iónico con una resina adecuada*” (Radicado No. 15-261580-00000-000).

Características esenciales	D1	D4
Un procedimiento para la purificación de una proteína, que comprende:	Formación de ácido piroglutámico en anticuerpos (Pág. 2374, Col. 1).	Producción y purificación de anticuerpos monoclonales terapéuticos (Pág. 444, Col. 1, Fig. 1)
una etapa de incubación de dicha proteína en condiciones que promueven la ciclación de la glutamina y/o ácido glutámico N-terminal de dicha proteína a ácido piroglutámico	Incubación de anticuerpos A, B, C y D, que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal (Pág. 2374, Col. 1, Tabla 1) En diferentes condiciones de pH y temperatura que conllevan a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. 2374, Col- 1-2, Figura 7; Pág. 2375, Col. 1, Figura 8)	No se menciona
una cromatografía con proteína A con una resina adecuada	No se menciona	cromatografía con proteína A (Pág. 444, Col. 1, Fig. 1)
y una cromatografía de intercambio iónico con una resina adecuada	cromatografía de intercambio iónico para la identificación de isómeros de ácido piroglutámico (Pág. 2375, Col. 2, “Discussion”)	cromatografía de intercambio iónico (Pág. 444, Col. 1, Fig. 1)

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano al método definido en la reivindicación 1 porque divulga refiere a la incubación de anticuerpos que comprenden un residuo de ácido glutámico N-terminal, en donde dicha incubación conlleva a la formación de ácido piroglutámico N-terminal (Pág. Pág. 2374, Col. 1). Asimismo, el documento D1 menciona la utilidad de la cromatografía de intercambio iónico en la identificación de isómeros de ácido piroglutámico (Pág. 2375, Col. 2, “Discussion”).

La diferencia entre el método definido en la reivindicación 12 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que el método reclamado incluye una cromatografía con proteína A, mientras que el documento D1 no menciona dicha cromatografía.

El efecto técnico asociado a la inclusión de una etapa de cromatografía con proteína A, es la obtención de un producto de mayor pureza.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar el método para la formación de ácido glutámico N-terminal en un anticuerpo alternativo al ya conocido en el documento D1, para obtener un producto más puro.

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

Sin embargo, la inclusión de una cromatografía de afinidad en el proceso de purificación de anticuerpos monoclonales de interés terapéutico se había divulgado previamente en el documento D4, que se refiere a una revisión de las metodologías empleadas en la producción y purificación de anticuerpos monoclonales, particularmente el documento D4 enseña el flujograma del proceso consenso para la producción de anticuerpos monoclonales (Pág. 444, Figura 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una cromatografía con proteína A de acuerdo a lo enseñado en el documento D4 en el método para para la formación de ácido glutámico N-terminal divulgado en el documento D1, llegando así al objeto de la reivindicación 12 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Asimismo, los documentos D1 y D3 divulgan las características de las reivindicaciones dependientes así:

- Reivindicación 13: Proceso para la obtención y purificación de anticuerpos monoclonales que comprende las etapas de inactivación vírica, cromatografía de intercambio aniónico, cromatografía de intercambio catiónico, ultrafiltración y diafiltración (Documento D4, Pág. 444, Figura 1).
- Reivindicación 15: Proceso para la obtención y purificación de anticuerpos monoclonales para la obtención de productos farmacéuticos (Documento D4, Pág. 444, Figura 1)

Las reivindicaciones dependientes 13-15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 12-15 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Chelius D. <i>et al. Analytical Chemistry</i> . Vol. 78, No. 7, Págs. 2370-2376.	1, 2, 5, 6, 8-11	Novedad
		3, 4, 7, 12-15	Nivel Inventivo
D2	Yu L <i>et al. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis</i> . Vol. 42, No. 4, Págs. 455 – 463.	1, 2, 5, 6, 8-11	Novedad
D3	US20060121032A1	3, 4 y 7	Nivel Inventivo
D4	Kelley. <i>mAbs</i> . Vol. 1, No. 5, Pág. 443-452.	12-15	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

Oficio N° 8686

Ref. Expediente N° 15261580

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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: RUTH ANDREA RODRÍGUEZ CASTRO
Revisado: RUTH ANDREA RODRÍGUEZ CASTRO
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ