

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Señor(a)
UCB BIOPHARMA SPRL
NOTIFPAT@CAVELIER.COM

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/EP2015/080561				
Fecha de Presentación Internacional	18 de diciembre de 2015				

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	NC2017/0006156	21 de junio de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0006156	21 de junio de 2017
Dibujos:	NC2017/0006156	21 de junio de 2017
Secuencias:	NC2017/0006156	21 de junio de 2017
Oposición:	NC2017/0012592	06 de diciembre de 2017
Prioridad(es):	EP, EUROP PATENT ORGANIZATION(EPO) Número: 14199717.1 Fecha: 22 de diciembre de 2014	

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 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 14 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0006156 del 21 de junio de 2017).

Título de la solicitud: “UN MÉTODO PARA MANUFACTURAR UNA PROTEÍNA DE INTERES, DONDE DICHA PROTEÍNA ES EXPRESADA EN UNA CELULA HUESPED” (Rad. N° NC2017/0006156 del 01 de septiembre de 2017).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar métodos que mejoren la remoción de impurezas durante la extracción de proteínas a partir de cultivos celulares.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en una célula hospedera, caracterizado porque comprende: a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína, b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular, c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y d) someter las células hospederas a tratamiento con calor en donde el potencial redox de tal amortiguador se mantiene por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 1/14, C12N 15/63.

4. De la solicitud de patente

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Título

El título no divulga de manera adecuada la invención ya que se refiere a un método general para la purificación de cualquier proteína de interés, no obstante en el capítulo descriptivo únicamente se evidencia soporte para un método de purificación de un anticuerpo anti-TNF-alfa, por lo que debe especificarse en el título dicha característica para enmarcar la invención en un campo técnico.

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

1. La reivindicación 1 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a un método para manufacturar una proteína de interés el cual se caracteriza mediante cuatro pasos que no describen las condiciones específicas en que debieran realizarse, ya que no se mencionan los medios y condiciones para la expresión y purificación de la proteína, no se menciona la composición del amortiguador y no se menciona la temperatura requerida para el paso de tratamiento con calor ni las condiciones para mantener algún valor negativo en el potencial redox (el cual tampoco se refiere en un rango concreto), por lo que la reivindicación abarcaría una generalidad de métodos para la purificación de cualquier proteína todos los cuales no han sido explorados en la solicitud. Así mismo, de acuerdo con el capítulo descriptivo, únicamente existe soporte para un método de purificación de un anticuerpo contra el antígeno TNF-alfa, en donde la fase de cultivo se lleva a cabo a través de dos metodologías de fermentación denominadas A y B, que comprenden cepas diferentes de *E. coli* con modificaciones genéticas específicas, diferentes condiciones de inducción de la proteína como el uso de agentes inductores Lactosa o IPTG, así como diferentes tiempos de cosecha de la proteína recolectada, en cuanto a los pasos de recuperación y purificación, las condiciones de calor comprenden 59°C por 10 horas, una resina de proteína L, en donde el potencial redox se mantiene entre -435 mV a -375 mV, mediante el suministro de gas N₂ u O₂ como flujo de muestra o rociado a la muestra (Pág. 35-49). Se recuerda al solicitante que una reivindicación independiente debe ser autosuficiente y contener todas las características esenciales que permitan la reproducción del método y su distinción de lo divulgado en el estado de la técnica, por lo que se sugiere incluir las condiciones señaladas que permitan soportar el método reivindicado de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

2. Las reivindicaciones 1 y 2 no son concisas ya que se refieren a un método que pretende ser definido a través de las siguientes expresiones: *“en donde el potencial rédox de tal amortiguador se mantiene por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor”* o *“caracterizado porque el potencial redox se mantiene reduciendo la cantidad de oxígeno presente en la fase gaseosa en el contenedor durante la extracción”*, que se consideran resultados a alcanzar que no definen al método, puesto que la reivindicación incluiría cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Se sugiere al solicitante incluir las condiciones precisas que permiten llegar a dicho resultado que de acuerdo con la descripción comprenden el suministro de gas N₂ u O₂ en concentraciones específicas como flujo de muestra o rociado al contenedor (Pág. 35-49).
3. Las reivindicaciones 6 a 8 y 10 no se encuentran sustentadas en descripción ya que mencionan que la etapa de tratamiento con calor se realiza en los intervalos de 30°C o 55°C hasta 70°C o 65°C durante 1 a 18 horas o que el pH del amortiguador es ajustado a un pH entre 6 a 9, sin embargo únicamente se evidencian ensayos en donde la etapa de calor comprende 59°C durante 10 horas y el pH del amortiguador se encuentra entre 6,9 y 7,5 (Pág. 35-49), por lo que no es posible que establecer que el método sea efectivo en el amplio rango de temperaturas, tiempos o pHs señalados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las condiciones evaluadas de manera que se encuentren soportadas.
4. La reivindicación 9 no es concisa ya que se refiere a un paso de medición del pH del amortiguador después de la adición a las células hospedadas, el cual no indica el valor que debe comprender el amortiguador o el valor del potencial redox resultante, por lo que se refiere a una serie de condiciones que no han sido exploradas en el método de la solicitud. Se sugiere incluir los rangos precisos de los valores esperados.
5. Las reivindicaciones 12 a 14 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren a la proteína recombinante, o al vector de expresión incluidos en el método reivindicado, sin definirlos mediante sus características técnicas esenciales, que comprenden sus secuencias completas de nucleótidos o aminoácidos, por lo que se refieren a una generalidad de moléculas todas las cuales no han sido exploradas en el método descrito en la solicitud. así mismo en la descripción únicamente existe soporte para un método de manufactura de una proteína de tipo anticuerpo anti-TNF-alfa (Pág. 35-49). Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

razonable generalización de las moléculas objeto del método reivindicado de manera que sea posible soportar adecuadamente el método de acuerdo a la descripción.

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), ya que únicamente existe soporte para un método de purificación de un anticuerpo contra el antígeno TNF, en donde la fase de cultivo se lleva a cabo a través de dos metodologías de fermentación denominadas A y B, que comprenden cepas diferentes de *E. coli* con modificaciones genéticas específicas, diferentes condiciones de inducción de la proteína, en donde:

- la fermentación A comprende la incubación a 30°C y 230rpm, una pO₂ del 30% y un pH de 7 hasta una OD₆₀₀= 43-47 en donde se realiza la inducción de la expresión de la proteína mediante la adición de lactosa y la reducción de la temperatura a 25°C y en donde la células se recolectaron 30 horas posterior a la inducción, en tanto que
- la fermentación B comprende la incubación a 30°C y 230rpm, una pO₂ del 30% y un pH de 6,9 hasta una OD₆₀₀= 70 en donde se realiza la inducción de la expresión de la proteína mediante la adición de IPTG (36,79 g/Kg) y en donde las células fueron recolectadas 40 horas post-inducción,

Así mismo en cuanto a los pasos de recuperación y purificación, las condiciones de calor comprenden 59°C por 10 horas, en donde el potencial redox se mantiene entre -435 mV a -375 mV, mediante el suministro de gas N₂ u O₂ en las concentraciones señaladas en las Tabla 2 y 3 como flujo de muestra o rociado a la muestra y en donde la purificación se lleva a cabo mediante una resina de proteína L (Pág. 35-49). Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a dos, grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- **Grupo I Reivindicaciones 1 a 14:** Un método para manufacturar un anticuerpo recombinante se une específicamente a TNF-alfa expresado en una célula

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

hospedera, caracterizado porque comprende: a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína, b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular, c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y d) someter las células hospederas a tratamiento con calor en donde el potencial redox de tal amortiguador se mantiene por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor.

- **Grupo II Reivindicaciones 1 a 14:** Un método para manufacturar una proteína de interés o un anticuerpo que se une específicamente a CD154 en donde tal proteína es expresada en una célula hospedera, caracterizado porque comprende: a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína, b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular, c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y d) someter las células hospederas a tratamiento con calor en donde el potencial redox de tal amortiguador se mantiene por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor.

En donde el grupo inventivo II no se encuentra sustentado en la descripción ya que en los ejemplos divulgados no existe ningún método de manufactura que demuestre la obtención de proteínas de interés funcionales diferentes de anti-TNF-alfa (Pág. 35-49).

Se sugiere limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

1. Dice el opositor que *“la eventual concesión de la presente solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a su juicio carecen de novedad y nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales, ya que suponen un riesgo para la libre competencia”*.
2. Menciona el opositor en primer lugar, que: *“la solicitud carece de concisión pues sus 14 reivindicaciones no definen específicamente las características técnicas del método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en una célula hospedera”,* porque se incluye *“una cantidad no determinada de compuestos. En efecto, pese a que el método incluye cuatro pasos, a), b), c) y d), estos no indican las condiciones ni la estructura de los*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

componentes involucrados pues únicamente se incluyen una definición a partir del potencial rédox, circunstancia que arroja una cantidad ilimitada de posibles formas de ejecución de la materia reivindicada”

3. Adiciona el opositor que: *“la solicitud incumple el criterio de claridad, pues falla en definir las proteínas de interés, o la célula hospedera, o las condiciones del cultivo, o alguno de los componentes del método, tal como se puede concluir de una simple lectura de la reivindicación principal; pues, las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones se han planteado como “resultados a alcanzar” de los componentes, específicamente en lo referido al potencial rédox, al ser mantenido por debajo de -0mV; de esta forma, las reivindicaciones caen en el terreno de la especulación y no pueden ser consideradas claras y concisas mediante una definición técnica, sino mediante parámetros y variables del estado o condición final.”*
4. Señala el opositor que: *“la solicitud además falla en sustentar en la descripción todas y cada una de las modalidades enseñadas por las reivindicaciones debido a que en la misma no se divulgan todas proteínas y los métodos reclamados y el método contempla toda un área del conocimiento como es el campo de las proteínas, siendo únicamente ejemplificado un anticuerpo que se une a TNF-alfa, el cual a su vez puede tener naturalezas tan variadas que pueden incluir anticuerpos comerciales como el Adalimumab o Infliximab, entre otros.”* Teniendo en cuenta todo lo anterior, el opositor argumenta la solicitud incumple con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 886.
5. Por otra parte, menciona el opositor que la solicitud incumple el requisito de unidad de invención o el art 25 de la D. 486, en razón a que: *“las reivindicaciones 11 – 14 se refieren a proteínas recombinantes que son anticuerpos y se unen específicamente a TNF-alfa o CD154, los cuales incluyen regiones diferentes que no se relacionan ni en su estructura ni en su función con las proteínas que pueden estar cubiertas por las reivindicaciones 1 – 10”, ya que “la solicitud no solo comprende diferentes categorías desligadas entre sí de las características esenciales, sino que además incluye una cantidad no determinada de posibles invenciones al sumar a un método ya bastante amplio, las proteínas de unión que cumplen con el formato inicial, a aquellas que comparten la característica funcional de unirse específicamente a TNF-alfa o CD154, que pueden comprender macromoléculas con actividad y estructura completamente diferentes a la aportada por la descripción de la presente solicitud.”*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

6. Argumenta el opositor que la materia reclamada ya había sido incluida en el estado de la técnica y como prueba de su afirmación se refiere a los documentos:
- “Polypeptide analyses using stable isotope labeling Expression and characterization of recombinant anti-Rh(D) antibodies on filamentous phage: a model system for isolating human red blood cell antibodies by repertoire cloning” publicado por Siegel DL [US] y Silberstein L.E [US].
 - US 2003/219838
 - WO 2012/013930 A2
 - WO 2006/054063 A1
7. Afirma el opositor que: *“el artículo científico de Siegel y Silberstein objeta la novedad de la solicitud en trámite ya que describe la producción del anticuerpo anti-glóbulo rojo humano (RBC) in vitro de individuos inmunizados, la cual facilitaría enormemente el análisis genético de la respuesta inmune humana a antígenos RBC y también proporcionaría reactivos serológicos útiles”* y cita la Pág. 2334 de dicha anterioridad.
8. Se refiere el opositor a una modalidad particular del artículo Siegel y Silberstein, que describe: *“la expresión y la purificación de los fragmentos recombinantes Fab’ del anticuerpo anti-Rh(D) humano; después de cultivar y recolectar la proteína recombinante expresada en E. Coli, de interés, las células del huésped se suspenden de nuevo en un buffer a pH 8 y se incuban en una cámara de cavitación de nitrógeno en la temperatura ambiente durante 30 minutos”*, para argumentar que, debido a la ausencia de claridad y de precisión en las definiciones de algunos términos como por ejemplo: *“tratamiento de calor”*, cualquier tratamiento a una temperatura encima de 0° Kelvin se podría considerar como un tratamiento de calor; por lo que el documento de Siegel y Silberstein comparado con la materia de las reivindicaciones de la solicitud en trámite, permiten determinar que la solicitud ya había sido divulgada y cita la Pág. 2336 de la anterioridad.
9. Señala el opositor que: *“la idea de proveer un método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en una célula hospedera era conocida a partir del documento de Siegel y Silberstein. Ahora bien, con respecto a la materia de las reclamaciones 8, 9, 10 y 14 de la solicitud en trámite*

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

y que se refieren a la medición del pH en ciertos pasos de proceso, a la purificación de anticuerpos específicos y a cierto tiempo de reacción, tales características y condiciones son variables de selección del diseño normal de la persona medianamente versada en la materia y no se puede reconocer como la implicación de un paso inventivo.”

10. A continuación se refiere el opositor al documento US 2003/219838, el cual también objetaría la novedad de la solicitud en trámite, ya que: *“revela un método para someter proteínas obtenidas a partir de cultivo celular en un hospedero” (Pág. 5), en donde: “la obtención de la proteína se realiza mediante un tratamiento de calor mientras se mantienen en un buffer con un potencial redox con la mayor probabilidad debajo de 0 mV, es decir en un buffer con nitrógeno soplado o rociado sobre la muestra” (Pág. 8). Señala el opositor que pese a que el documento US 2003/219838 no menciona el potencial redox, este valor se considera una “característica resultante de la elaboración del método y de los componentes empleados en el mismo, por ejemplo, el nitrógeno, el cual puede mantener este potencial por debajo de 0mV. Debido a que las características estructurales son las mismas, la materia de la solicitud se encuentra comprendida en la divulgación de Jhonson.”*
11. Luego se refiere el opositor a la anterioridad WO 2012/013930 A2, como relevante para objetar la novedad de la solicitud, ya que se relaciona con un proceso para purificar una proteína recombinante de una muestra de la célula hospedadora gram negativa y cita el resumen de la misma; resaltando que: *“en dicha anterioridad la proteína se obtiene de cultivo en células hospederas tales como E. coli y dichas células son suspendidas en el medio fermentativo donde se colectan y se tratan con pH lo que es igual a los pasos (a), (b) y (c) de la reivindicación 1 de la solicitud” (Pags. 16 y 17), allí también se menciona, con relación al paso d) de la reivindicación 1 que: “la purificación de anticuerpos y Fab' expresados en E. coli por el tratamiento de calor a 30° - 70° en un buffer que comprende 0.1M de Tris/10mM EDTA a pH 7.4 durante 1-24 horas” de lo anterior concluye el opositor que, en vista de la amplitud del método reivindicado, la relación de la aplicación de un tratamiento de calor en un proceso para fabricar y purificar una proteína es una consideración normal para la persona versada en la materia, por lo que, el tratamiento de calor de las reclamaciones 6-9 carece de novedad y nivel inventivo de acuerdo a lo divulgado WO 2012/013930 A2.*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

12. De igual manera se refiere el opositor a la anterioridad WO 2006/054063 A1 que está relacionada con: *“el método para aumentar la producción y el aislamiento de anticuerpos recombinantes funcionales y/o terapéuticos particulares”, e “incluye los pasos de purificación de anticuerpos y fragmentos Fab' expresados en E. coli por el tratamiento de calor a 30° - 70° en un buffer que comprende 0.1M de Tris/10mM EDTA a pH 7.4 por 24 horas”* (Pág. 1 y 5), para señalar que esta anterioridad también objeta la novedad de la solicitud en trámite con relación a la aplicación de un tratamiento de calor en un proceso para fabricar y purificar una proteína ya que, es evidente que estas consideraciones son normales para la persona versada en la materia, resumiendo las características esenciales señaladas en los argumentos en una Tabla.
13. Concluye el opositor que: *“dado que las características técnicas esenciales de la solicitud corresponden con las mismas determinadas por los documentos del estado del arte analizados, no puede atribuirse novedad al método para manufacturar las proteínas de interés reclamado”* por lo que, *“tanto los métodos para producir o proteínas y en particular anticuerpos, en una célula hospedera, como las condiciones y parámetros empleados para tal fin, no exhiben ninguna propiedad técnica sorprendente o inesperada que pueda ser considerada útil para demostrar el nivel inventivo de la solicitud; en consecuencia, con los argumentos dados en el presente escrito, un técnico medio en la materia habría fácilmente derivado las modalidades particulares de la materia de la solicitud, bajo una selección de las características técnicas sugeridas por los documentos del estado de la técnica y por los conocimientos y datos propios empleados por el experto medio en la materia para llegar al objeto reclamado.”*

Respuestas del Solicitante

Frente a la oposición presentada la solicitante no presenta respuesta.

Respuesta del Examinador Técnico

Con relación a los argumentos expuestos por la sociedad opositora en lo que respecta los requisitos de claridad, concisión y sustento referentes al art. 30 de la mencionada Decisión 486, se le asiste la razón a la sociedad opositora, en que las reivindicaciones incumplen con lo expuesto en el mencionado artículo ya que, se refieren a un método para manufacturar una proteína de interés el cual se caracteriza mediante cuatro pasos que no incluyen las condiciones en que debieran realizarse, ya que no se

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

mencionan los medios y requerimientos para la expresión y purificación de la proteína, no se menciona la composición del amortiguador y no se menciona la temperatura necesaria en el paso de tratamiento con calor, ni las condiciones que generan el valor negativo en el potencial redox (el cual tampoco se refiere en un rango concreto); por lo que, la reivindicación abarcaría una generalidad de métodos para la purificación de cualquier proteína todos los cuales no han sido explorados en la solicitud. Así mismo, de acuerdo con el capítulo descriptivo, únicamente existe soporte para un método de purificación de un anticuerpo contra el antígeno TNF-alfa, en donde la fase de cultivo se lleva a cabo a través de dos metodologías de fermentación denominadas A y B, así como condiciones de calor que comprenden un tratamiento de 59°C por 10 horas, y un potencial redox entre -435 mV a -375 mV, que se logra mediante el suministro de gas N₂ u O₂ como flujo de muestra o rociado a la muestra (Pág. 35-49).

Con relación al argumento del opositor relacionado con el incumplimiento del requisito de unidad de invención del art 25 de la D. 486, se le asiste la razón al opositor ya que al revisar el capítulo descriptivo no es posible encontrar *a priori*, alguna prueba técnica que dé cuenta de alguna modalidad que defina un método para manufacturar proteínas de interés diferentes de anticuerpos anti-TNF-alfa (Pág. 35-49), por lo que el capítulo reivindicatorio incluye una generalidad de métodos para producir cualquier proteína de interés o cualquier anticuerpo como un anti-CD154 que están desligados en su propósito esencial y contemplan la producción de moléculas con actividad y estructura completamente diferentes.

Con respecto a los argumentos del opositor relativos al incumplimiento de los requisitos de patentabilidad de Novedad y Nivel Inventivo, se le asiste la razón al opositor en que los documentos:

- WO2006054063 que divulga métodos para la manufactura de anticuerpos recombinantes de calidad terapéutica (Resumen) y
- Siegel D. L., et al., 1994, que enseña la adaptación de una técnica para producir fragmentos de unión al antígeno solubles de anticuerpos (Fab) en *E. coli* (Resumen),

Se consideran anterioridades relevantes que anticipan el método de la solicitud, ya que el documento WO2006054063 se refiere a un método de manufactura de un anticuerpo que contempla los mismos pasos esenciales según se describe en el método de la reivindicación 1, en tanto que el documento Siegel D. L., et al., 1994, se refiere a un método de producción de un anti-Rh(D) a partir de células de *E. coli* que comprende un tratamiento de cavitación por nitrógeno, el cual equivale al paso adicional del método reclamado en la reivindicación 3.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

De acuerdo a lo anterior, los documentos presentados en la oposición desvirtúan la novedad y el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad.

7. 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: 22 de diciembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006054063	"Process for obtaining antibodies"	26/Mayo/2006
D2	Art 1*	"Expression and Characterization of Recombinant Anti-Rh(D) Antibodies on Filamentous Phage: A Model System for Isolating Human Red Blood Cell Antibodies by Repertoire Cloning"	15/Abril/1994

* "Expression and Characterization of Recombinant Anti-Rh (D) Antibodies on Filamentous Phage: A Model System for Isolating Human Red Blood Cell Antibodies by Repertoire Cloning", Siegel D. L., et al., Blood, Vol 83, No 8 (April 151, 1994: pp 2334-2344.

El documento D1¹ divulga métodos para la manufactura de anticuerpos recombinantes de calidad terapéutica, particularmente se relaciona con métodos para incrementar la obtención de anticuerpos funcionales a partir de fermentaciones a gran escala donde la muestra cultivada es sujeta a un tratamiento que no implica lisis (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga la adaptación de una técnica para producir fragmentos de unión al antígeno solubles de anticuerpos (Fab) en *E. coli* para el estudio de auto-anticuerpos y allo-anticuerpos contra las células rojas de la sangre (RBC) que tienen especificidad contra antígenos no purificables de las membranas de estas células (Pág. 2334, Resumen).

1 <https://patents.google.com/patent/WO2006054063A1/en?q=WO2006054063>

2 <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/83/8/2334.full.pdf>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en una célula hospedera, caracterizado porque comprende: (...)”* (Radicado N° NC2017/0006156 del 21 de junio de 2017).

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

Características esenciales	D1
Un método para manufacturar una proteína de interés expresada en una célula hospedera, que comprende:	Un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante que comprende: (Pág. 15, Rev. 1)
a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína,	Cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica la molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 15, Rev. 1),
b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular,	Colectar las células por centrifugación para obtener los pellet de células (Pág. 11, líneas 26 y 27)
c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y	Resuspender los pellet de las células en solución para sobrenadante de cultivo que tiene 29mL de agua, 5mL de Tris 1M pH 7,4 y 100mM de EDTA (Pág. 11, líneas 27 y 28)
d) someter las células hospederas a tratamiento con calor.	Someter a tratamiento con calor de 50°C o 60°C con agitación a 170 rpm por 14 horas (Pág. 11, líneas 30 y 31).

Las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña, un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante que comprende: Cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica la molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 15, Rev. 1), colectar las células por centrifugación para obtener los pellet de células, resuspender los pellet de las células en un amortiguador que tiene 29mL de agua, 5mL de Tris 1M pH 7,4 y 100mM de EDTA y someter a

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

tratamiento con calor de 50°C o 60°C con agitación a 170 rpm por 14 horas (Pág. 11, líneas 26 a 31).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación dependiente 2 no menciona alguna característica que haga nueva al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no es nueva.

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 3 consiste en: *“Un método de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque se agrega nitrógeno (N₂) a la fase gaseosa del contenedor.”* (Radicado N° NC2017/0006156 del 21 de junio de 2017).

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

Características esenciales	D1	D2
Un método para manufacturar una proteína de interés expresada en una célula hospedera, que comprende:	Un método para manufacturar un molécula de anticuerpo recombinante que comprende: (Pág. 15, Rev. 1)	Un método para la sobreexpresión y purificación de dos conjuntos de anticuerpos monoclonales anti-Rh(D) que comprende: (Pág. 2335, Col. Izq., líneas 13-22)
a) cultivar tales células hospederas bajo condiciones de manera que expresan tal proteína,	Cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica la molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 15, Rev. 1),	Expresar un anti-Rh(D) a partir de los clones bacterianos (Pág. 2336, Col. Izq.- Der, líneas 59-62 y 1 y 2)
b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular,	Colectar las células por centrifugación para obtener los pellet de células (Pág. 11, líneas 26 y 27)	Colectar los pellet de las bacterias mediante centrifugación a 4000g por 20 minutos y (Pág. 2336, Col. Der., líneas 29-30 y 1-2)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y	Resuspender los pellet de las células en solución para sobrenadante de cultivo que tiene 29mL de agua, 5mL de Tris 1M pH 7,4 y 100mM de EDTA (Pág. 11, líneas 27 y 28)	Resuspender en 40mL de amortiguador de extracción 300 mmol/L NaCl/50 mmol/L NaPO ₄ , pH 8.00 que tiene lisozima en concentración de 100µg/mL y coctel inhibidor de proteasas (Pág. 2336, Col. Der., líneas 3-10)
d) someter las células hospederas a tratamiento con calor	Someter a tratamiento con calor de 50°C o 60°C con agitación a 170 rpm por 14 horas (Pág. 11, líneas 30 y 31).	No se menciona
en donde se agrega nitrógeno (N ₂) a la fase gaseosa del contenedor.	No se menciona	La suspensión bacteriana fue puesta en una cámara de cavitación de nitrógeno presurizada a 1,250 psi por 30 minutos a temperatura ambiente y luego se centrifugo para remover los desechos celulares a 21,200 g por 30 minutos (Pág. 2336, Col. Der., líneas 10-17)

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga, un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante que comprende: Cultivar la célula huésped (*E. coli* W3110) transformada con un vector de expresión (pTT0D) que codifica la molécula de anticuerpo recombinante Anticuerpo A (Pág. 15, Rev. 1), mediante fermentación a 25°C hasta que la OD₆₀₀ fue de 111,6, coleccionar las células por centrifugación a temperatura ambiente para obtener los pellet de células, resuspender los pellet de las células en un amortiguador que tiene 29mL de agua, 5mL de Tris 1M pH 7,4 y 100mM de EDTA y someter a tratamiento con calor de 50°C o 60°C con agitación a 170 rpm por 14 horas (Pág. 11, líneas 24 a 31), en donde el tratamiento por calor puede comprender temperaturas en un rango entre 30°C a 70°C por un periodo de más de 24 horas (Pág. 15, Rev. 8); adicionalmente se menciona un post-tratamiento que comprende la clarificación por centrifugación a 42000rpm por 30 min a 4°C en donde

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

se colecta el sobrenadante que tiene el anticuerpo A se somete a HPLC de proteína G en 20mM de amortiguador fosfato y se eluye mediante un gradiente de pH de 7,4 a 2,5 (Pág. 11, líneas 31-34).

El documento D1 también menciona que el método puede comprender un paso de someter la muestra a un tratamiento con presión que puede realizarse entre 750psi a 5000psi (Pág. 15, Revs. 3 y 4).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el procedimiento divulgado en D1 consiste en que el método de la solicitud comprende agregar nitrógeno (N₂) a la fase gaseosa del contenedor.

No se evidencia un efecto técnico asociado a un paso de agregar nitrógeno a la fase gaseosa del contenedor, en razón a que no se incluye la concentración o presión parcial del gas, ni se mencionan otras características técnicas esenciales del método, y a que, no existe sustento para un método para la manufactura de cualquier proteína de interés, esto porque solo existe soporte para un método de purificación de un anticuerpo contra el antígeno TNF-alfa, en donde la fase de cultivo se lleva a cabo a través de dos metodologías de fermentación, que comprenden cepas diferentes de *E. coli* con modificaciones genéticas específicas, diferentes condiciones de inducción de la proteína, diferentes tiempos de cosecha de la proteína, en donde las condiciones de calor para la purificación comprenden 59°C por 10 horas, una resina de proteína L y en donde el potencial redox se mantiene entre -435 mV a -375 mV, mediante el suministro de gas N₂ como flujo de muestra o rociado a la muestra (Pág. 35-49).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el método conocido en D1 para obtener un método de manufactura de una proteína de interés alternativo”.

Sin embargo, un método para la sobreexpresión y purificación de dos conjuntos de anticuerpos monoclonales anti-Rh(D) que comprende los pasos de: (Pág. 2335, Col. Izq., líneas 13-22) expresar un anti-Rh(D) a partir de los clones bacterianos (Pág. 2336, Col. Izq.- Der, líneas 59-62 y 1 y 2), colectar los pellet de las bacterias mediante centrifugación (Pág. 2336, Col. Der., líneas 29-30 y 1-2), resuspender en amortiguador de extracción (Pág. 2336, Col. Der., líneas 3-10), en el cual la suspensión bacteriana es sometida en una cámara de cavitación a un tratamiento con gas nitrógeno presurizado a 1,250 psi por 30 minutos a temperatura ambiente, para luego centrifugar y remover los desechos celulares a 21,200 g por 30 minutos (Pág. 2336, Col. Der., líneas 10-17), ya había sido divulgado en el documento D2 que enseña cómo, la técnica de purificación por cavitación con nitrógeno es superior a la sonicación, el

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 10054

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

congelamiento / descongelamiento y el choque osmótico para la rotura de las paredes celulares en términos de la velocidad, reproducibilidad y obtención de proteína recombinante reteniendo la funcionalidad para la unión de antígeno-anticuerpo (Pág. 2339, Col., Der., líneas 39-44).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría un paso de tratamiento con nitrógeno como el procedimiento del documento D2, en el método divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 4 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 3, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006054063	1 y 2	Novedad
		3 a 13	Nivel Inventivo
D2	Art 1*	3 a 13	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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **10054**

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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,



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.
Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ
Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.