

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

Oficio N° 13880

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
	NC2017/0006156	14 de noviembre de 2018
Dibujos:	NC2017/0006156	21 de junio de 2017
Secuencias:	NC2017/0006156	21 de junio de 2017
Oposición:	NC2017/0012592	06 de diciembre de 2017

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Respuesta solicitante:	del	NC2017/0006156	14 de noviembre de 2018
Prioridad:		EP 14199717.1	Fecha: 22 de diciembre de 2014

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones presentadas a las reivindicaciones bajo el radicado N° NC2017/0006156 el 14 de noviembre de 2018, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el Art 34 de la Decisión 486.

4. 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 11 del capítulo reivindicatorio (Radicado N° NC2017/0006156 el 14 de noviembre de 2018).

Título de la solicitud: “UN MÉTODO PARA MANUFACTURAR UNA PROTEÍNA ACUMULADA EN EL ESPACIO PERIPLÁSMICO DE UNA CÉLULA HOSPEDERA” (Rad. N° NC2017/0006156 el 14 de noviembre de 2018).

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.

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 el periplasma de una célula procariota 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 realizado a una temperatura de 30°C a 70°C en donde el potencial de tal amortiguador está por debajo de 0 mV durante tal tratamiento con calor; en donde dicha proteína es un anticuerpo recombinante o un fragmento de anticuerpo recombinante.

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

5. De la solicitud de patente

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, 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: (i) no se menciona la proteína de interés o se refiere por su estructura y (ii) no se incluyen las temperaturas, medios de cultivo y las técnicas empleadas para la expresión y purificación de la proteína, no se señala la composición del amortiguador y no se refieren los gases que permiten mantener el potencial redox negativo (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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 y 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.

2. La reivindicación 1 no es concisa ya que se refiere a un método que pretende ser definido a través de la expresión: *“en donde el potencial redox de tal amortiguador está por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor”*, que se considera un resultado a alcanzar y no define 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 1 y 7 a 9 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 pH señalados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las condiciones evaluadas de manera que se encuentren soportadas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

4. La reivindicación 3 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a un paso de desplazamiento del gas en el contenedor con un gas inerte, el cual puede seleccionarse de Nitrógeno, Argón y Helio, sin embargo de acuerdo con la descripción solo se evidencian métodos que comprenden el suministro de gas N₂ u O₂ en concentraciones específicas como flujo de muestra o rociado al contenedor (Pág. 35-49). Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los gases empelados en el paso de desplazamiento de manera que se encuentren debidamente soportados.
5. Las reivindicaciones 10 y 11 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción ya que se refieren al anticuerpo 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 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 se reclama un método general para la purificación de cualquier proteína de interés señalando condiciones generales para la purificación y recuperación, sin embargo solo puede evidenciarse en la descripción pruebas técnicas para métodos de expresión y purificación de un anticuerpo de unión a TNF, 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 y diferentes condiciones de inducción de la proteína; en donde los pasos de purificación y recuperación se llevan a cabo en condiciones de calor que comprenden 59°C por 10 horas, con un potencial redox entre -435 mV a -375 mV que se logra 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

Página 5 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

se lleva a cabo mediante una resina de proteína L (Pág. 35-49), por lo que no es posible mediante la evidencia experimental incluida establecer si el método descrito es útil para la purificación de cualquier proteína de interés de tipo anticuerpo. Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

1. Dice el opositor 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 ya que, sus cuatro pasos no indican las condiciones ni la estructura de los componentes involucrados pues únicamente se incluyen una definición a partir del potencial rédox.
2. 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”,* ya que las únicas definiciones incluidas en las reivindicaciones se han planteado como “resultados a alcanzar” y se refiere específicamente al potencial rédox.
3. 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 (...) 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.
4. 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”.*

Página 6 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

5. 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
6. 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.
7. 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.
8. 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”*.

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

9. 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.”*
10. 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.*
11. 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*

Página 8 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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.

12. 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 mencionan los medios y requerimientos para la expresión y purificación de la proteína, no se menciona la composición del amortiguador y no se mencionan 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

Página 9 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 y la purificación en 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 aclara que pese a que el solicitante reivindica una metodología general para la purificación de cualquier proteína de interés, las pruebas técnicas solo se refieren a métodos para la purificación de un anticuerpo anti-TNF (Pág. 35-49), por lo que el capítulo reivindicatorio abarca una generalidad de métodos para producir cualquier proteína de interés o cualquier anticuerpo como un anti-CD154 que no están soportados en la descripción, sin embargo solo es posible evidenciar una metodología particular para la obtención de un anti-TNF en el capítulo descriptivo, en consecuencia la solicitud cumple con el requerimiento de unidad de invención pero incumple con el requerimiento de suficiencia en la descripción art. 28.

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° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

De acuerdo a lo anterior, los documentos presentados en la oposición afectan 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
D3	WO2011095506	"Process for obtaining antibodies"	11/Agosto/2011

* "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

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° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

especificidad contra antígenos no purificables de las membranas de estas células (Pág. 2334, Resumen).

El documento D2³ divulga un método para producir anticuerpos recombinantes que comprende cultivar una célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica una molécula de anticuerpo recombinante; adicionar amortiguador de extracción a la muestra y someter a la muestra a un tratamiento con calor en el cual el pH de la muestra es evaluado después de la adición de un amortiguador de extracción y es ajustado entre 6 a 9 antes del tratamiento con calor (Pág. 1, Resumen).

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 el periplasma de una célula procariota hospedera, caracterizado porque comprende: (...)”* (Radicado N° NC2017/0006156 el 14 de noviembre de 2018).

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

Características esenciales	D1
Un método para manufacturar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo expresado en el periplasma de una célula procariota hospedera, que comprende:	Un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante que comprende: (Pág. 15, Rev. 1) el cual es típicamente expresado en el periplasma de una célula de <i>E. coli</i> (Pág. 8, líneas 30 y 31)
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)

3 <https://patents.google.com/patent/WO2011095506A1/en?q=wo2011095506>

Página 12 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y	Resuspender los pellet de las células en solución 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 realizado a una temperatura de 30°C a 70°C.	Someter a tratamiento con calor de 30°C o 70°C por un periodo de hasta 24 horas (Pág. 15, Rev. 8).

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 el cual es típicamente expresado en el periplasma de una célula de *E. coli* (Pág. 8, líneas 30 y 31) que comprende: Cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica la molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 15, Rev. 1), coleccionar 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 tratamiento con calor que puede ser de 30°C a 70°C durante hasta 24 horas (Pág. 15, Rev. 8) preferiblemente 50°C o 60°C con agitación a 170 rpm por 14 horas (Pág. 11, líneas 26 a 31).

Adicionalmente el documento D1 menciona que posterior al tratamiento con calor se realizó la recuperación del anticuerpo por centrifugación a 4200 rpm por 30 min a 4°C, luego del cual el sobrenadante que contiene el anticuerpo funcional fue sometido a un HPLC empleando proteína G y fue eluido en un gradiente de pH comenzando en pH 7,4 hasta pH 2,5 (Pág. 11 y 12, líneas 31-34 y 1).

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.

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para manufacturar una proteína de interés en donde tal proteína es expresada en el periplasma de una célula procariota hospedera, caracterizado porque comprende: (...)”* (Radicado N° NC2017/0006156 el 14 de noviembre de 2018).

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

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Características esenciales	D3
Un método para manufacturar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo expresado en el periplasma de una célula procariota hospedera, que comprende:	Un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante que comprende: (Pág. 33, Rev. 1) que permite la recuperación de la proteína a partir de periplasma de una célula de <i>E. coli</i> durante el aislamiento primario (Pág. 3, líneas 26-28)
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. 33, Rev. 1)
b) recolectar las células hospederas a partir del fluido de cultivo celular,	Centrifugar y decantar las células a partir del medio de cultivo (Pág. 24 y 25, líneas 30 y 1),
c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y	Resuspender las muestras de células en solución a una concentración final de 100 mM Tris y 10mM de EDTA pH 7,4 en donde el pH puede ajustarse hasta pH 9 (Pág. 25, líneas 10-14)
d) someter las células hospederas a tratamiento con calor realizado a una temperatura de 30°C a 70°C.	Someter a tratamiento con calor desde 30°C hasta 70°C (Pág. 33, Rev. 2).

Las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, el cual enseña, un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 33, Rev. 1) que permite la recuperación de la proteína a partir de periplasma de una célula de *E. coli* durante el aislamiento primario (Pág. 3, líneas 26-28) que comprende: cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica la molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 33, Rev. 1), centrifugar y decantar las células a partir del medio de cultivo (Pág. 24 y 25, líneas 30 y 1), resuspender las muestras de células en solución a una concentración final de 100 mM Tris y 10mM de EDTA pH 7,4 en donde el pH puede ajustarse hasta pH 9 (Pág. 25, líneas 10-14) y someter a tratamiento con calor desde 30°C hasta 70°C (Pág. 15, Rev. 2). Preferiblemente a 59°C (Pág. 25, líneas 25-27).

Adicionalmente el documento D3 menciona que posterior al tratamiento los anticuerpos son recuperados a partir de los sobrenadantes obtenidos al realizar una

Página 14 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

centrifugación final, luego del cual, el anticuerpo funcional es sometido análisis de HPLC usando proteína G con una elución posterior en un gradiente de pH que inicia en pH7 y baja hasta pH 2,5 (Pág. 26, Líneas 4-7)

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

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 las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la fase gaseosa en el contenedor se desplaza con un gas inerte seleccionado de nitrógeno (N₂), argón y helio”*. (Radicado N° NC2017/0006156 el 14 de noviembre de 2018).

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

Características esenciales	D3	D2
Un método para manufacturar un anticuerpo o fragmento de anticuerpo expresado en el periplasma de una célula procariota hospedera, que comprende:	Un método para manufacturar una molécula de anticuerpo recombinante que comprende: (Pág. 33, Rev. 1) que permite la recuperación de la proteína a partir de periplasma de una célula de <i>E. coli</i> durante el aislamiento primario (Pág. 3, líneas 26-28)	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. 33, 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,	Centrifugar y decantar las células a partir del medio de	Colectar los pellet de las bacterias mediante centrifugación a 4000g por 20

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

	cultivo (Pág. 24 y 25, líneas 30 y 1),	minutos y (Pág. 2336, Col. Der., líneas 29-30 y 1-2)
c) agregar amortiguador a tales células hospederas, y	Resuspender las muestras de células en solución a una concentración final de 100 mM Tris y 10mM de EDTA pH 7,4 en donde el pH puede ajustarse hasta pH 9 (Pág. 25, líneas 10-14)	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 realizado a una temperatura de 30°C a 70°C.	Someter a tratamiento con calor desde 30°C hasta 70°C (Pág. 33, Rev. 2).	No se menciona
En donde la fase gaseosa en el contenedor se desplaza con un gas inerte seleccionado de nitrógeno (N ₂), argón y helio.	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 D3 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 (Pág. 33, Rev. 1) preferiblemente un anticuerpo anti-TNF (Pág. 19, líneas 13-15) que permite la recuperación de la proteína a partir de periplasma de una célula de *E. coli* durante el aislamiento primario (Pág. 3, líneas 26-28) que comprende: cultivar la célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica la molécula de anticuerpo recombinante (Pág. 33, Rev. 1), centrifugar y decantar las células a partir del medio de cultivo (Pág. 24 y 25, líneas 30 y 1), resuspender las muestras de células en solución a una concentración final de

Página 16 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

100 mM Tris y 10mM de EDTA pH 7,4 en donde el pH puede ajustarse hasta pH 9 (Pág. 25, líneas 10-14) y someter a tratamiento con calor desde 30°C hasta 70°C (Pág. 33, Rev. 2), preferiblemente a 59°C (Pág. 25, líneas 25-27); adicionalmente el documento D3 menciona que posterior al tratamiento los anticuerpos son recuperados a partir de los sobrenadantes obtenidos al realizar una centrifugación final, luego del cual, el anticuerpo funcional es sometido análisis de HPLC usando proteína G con una elución posterior en un gradiente de pH que inicia en pH 7 y baja hasta pH 2,5 (Pág. 26, Líneas 4-7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 3 y el procedimiento divulgado en D3 consiste en que el método de la solicitud comprende el desplazamiento de la fase gaseosa en el contenedor con un gas inerte seleccionado de nitrógeno (N₂), argón y helio durante el tratamiento con calor.

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, por lo que, no existe sustento para un método para la manufactura de cualquier proteína de interés, ya que 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 D3 para obtener un método 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), coleccionar 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 a un desplazamiento del oxígeno en una cámara de cavitación mediante la adición de gas nitrógeno presurizado a 1,250 psi por 30 minutos a temperatura

Página 17 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 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 D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 3 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 4 a 11 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
D2	Art 1*	3 a 11	Nivel inventivo
D3	WO2011095506	1 y 2	Novedad
		3 a 11	Nivel Inventivo

10. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a la claridad de la solicitud

1. El solicitante argumenta la reivindicación 1 ha sido modificada de tal manera que la persona medianamente versada en la materia podría entender sin ambigüedades la materia reclamada, ya que se refiere a células procariotas, se ha limitado a los anticuerpos o fragmentos de los mismos, y se ha incluido un rango de temperatura específico, lo cual corresponde a una franca generalización de lo ejemplificado en el Capítulo Descriptivo, por lo que

Página 18 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

considera superadas las objeciones de claridad y concisión. Así mismo, menciona su desacuerdo con la categorización de la expresión *"el potencial redox está por debajo de 0 mV"* como un resultado a alcanzar ya que esta expresión corresponde a una característica funcional de la invención, admisible según los lineamientos.

Se aclara que a pesar de las modificaciones realizadas, aún persisten las objeciones de concisión y sustento para la reivindicación 1, toda vez que el solicitante reivindica un método general para la producción de cualquier anticuerpo de interés en una célula procariota, el cual no incluye condiciones esenciales como la referencia al tratamiento con gases inertes para la reducción del potencial redox de la muestra en valores específicos, así como tampoco se refiere al anticuerpo obtenido a partir de dicho método el cual corresponde a un anti-TNF, por lo que en realidad incluye múltiples métodos para la producción de anticuerpos todos los cuales no han sido explorados en la solicitud.

Es importante resaltar que la expresión señalada en el argumento corresponde a un resultado a alcanzar, toda vez que las características funcionales solo pueden ser atribuidas a reivindicaciones de tipo producto y no reivindicaciones de tipo método como es el caso de la reivindicación 1, así mismo se recuerda que la objeción señalada no hace referencia a la eliminación de dicha expresión ya que los resultados a alcanzar son características admisibles siempre y cuando vayan acompañados de las características técnicas esenciales, que en este caso corresponde a la inclusión del tratamiento requerido para la reducción del potencial redox en un valor específico, es decir al paso de desplazamiento con gas N₂ para el manteamiento del potencial en el rango de -435 mV a -375 mV.

Argumentos con respecto a la Novedad de la Solicitud

1. El solicitante sostiene que D1 no enseña el método de la presente invención. y resalta que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica. Así mismo, el Tribunal ha declarado que la divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención, por lo que en el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador.

Se aclara que tal y como se evidencia en el análisis de novedad el documento D1 anticipa todas las características técnicas esenciales del método de la reivindicación 1, que corresponden con la totalidad de sus pasos y condiciones esenciales, por lo que las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio son insuficientes para distinguir el método reclamado de lo divulgado en el estado de la técnica. En este punto es importante mencionar que, se ha encontrado un nuevo documento D3 que divulga un método para la manufactura de anticuerpos recombinantes, particularmente un anti-TNF, en donde dicho método comprende los mismos pasos y condiciones señaladas en el método de la reivindicación 1 de la solicitud.

Argumentos con respecto a Nivel Inventivo

1. El solicitante sostiene que el método de manufactura de una proteína recombinante de la reivindicación 1 menciona una etapa adicional b) que no es nombrada en ninguno de los documentos citados previamente y señala que el documento D1 no se refiere al uso del potencial redox por debajo del 0mV como tampoco especifica la recuperación o separación de la solución obtenida después de la fermentación, estas condiciones según el solicitante aumentan considerablemente la pureza de la solución. También se refiere al documento D2 señalando que la cámara de cavitación allí señalada es empleada para generar una lisis celular por alta presión que resulta en un sobrenadante viscoso y por lo tanto se refiere a un proceso de purificación diferente al señalado en la reivindicación 1, además señala que D2 no menciona algún beneficio de la obtención de un cierto potencial redox, como si se evidencia en el método de la reivindicación 1.

Se aclara al solicitante que el análisis de nivel inventivo fue realizado para la reivindicación 3, ya que las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 fueron anticipadas en su totalidad por el documento D1, es decir que la reivindicación 1 no es nueva. En este punto es importante mencionar que se ha encontrado un nuevo documento D3 el cual además de anticipar la totalidad de las características esenciales del método divulgado en la reivindicación 1 y afectar su novedad, se considera el documento más cercano al objeto de la reivindicación 3 tal y como se evidencia en el análisis de nivel inventivo; el documento D3 en combinación con las enseñanzas del documento D2, permite llegar al método reclamado en la

Página 20 de 22

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

Oficio N° 13880

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

reivindicación 3, por lo cual se considera que el objeto de dicha reivindicación carece de 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.

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

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

Oficio N° **13880**

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Elaborado: PAULA ANDREA MORENO GONZÁLEZ.

Revisado: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ

