

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

Señor(a)
UCB BIOPHARMA SPRL

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO PARA MANUFACTURAR UN ANTICUERPO O FRAGMENTO DEL MISMO DE UNIÓN A ANTIGENO ACOPLADO A PEG”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/080526
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de diciembre de 2015.
PRIORIDAD(ES): 22/12/2014, EP, 14199722.1

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 13 de febrero de 2019, bajo el número NC2017/0006157, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 8 del radicado N° NC2017/0006157 del 13 de febrero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de proporcionar métodos mejorados para la manufactura de proteínas, particularmente, cuando la proteína manufacturada está siendo acoplada a una segunda molécula.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para manufacturar un anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno, caracterizado por que comprende: a) cultivar una célula hospedera bajo condiciones de manera tal que exprese el anticuerpo o fragmento del mismo de unión al antígeno, y b) purificar dicho anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno a partir de una mezcla que contiene las células hospederas y otros contaminantes, en donde dicha purificación comprende al menos una etapa de cromatografía y en donde un agente reductor se agrega a los amortiguadores usados durante la etapa de cromatografía y el anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno se mantiene en presencia de dicho agente reductor a partir de la primera etapa de cromatografía hasta la última etapa de cromatografía, en donde el agente reductor es 0.1 mM hasta 100 mM de glutatión; c) agregar PEG al anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno, y d) recuperar dicho anticuerpo o fragmentos de unión al antígeno del mismo acoplado a PEG.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

- La reivindicación 1 no es concisa porque no se define claramente en el preámbulo de la reivindicación el objeto de la invención, el cual hace referencia específicamente a un método para manufacturar un fragmento de unión al antígeno de tipo Fab' acoplado a una molécula de PEG. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes, y modificar la redacción de dicha reivindicación e incluir dicha referencia.
- La reivindicación 1 no es concisa ni presenta sustento en la descripción (Ejemplos 1 a 5 - Radicado N° NC2017/0006157 del 21 de junio de 2017) ya que no define un método para manufacturar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo, en términos de sus características técnicas esenciales, es decir indicando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación del método. En este sentido, no se indica en la etapa (a) la siguiente característica: (i) que la célula hospedera es capaz de expresar un Fab'1 (un fragmento Fab' de anticuerpo que contiene un tiol de bisagra única propuesto para PEGilación específica del sitio). En la etapa (b) no se indican las siguientes características: (i) que la etapa de purificación del Fab' 1 comprende una primera etapa de cromatografía que es una cromatografía de intercambio catiónico, a partir de donde un primer eluato que contiene el Fab'1 es eluido, y una segunda etapa de cromatografía que es una cromatografía de intercambio aniónico, para producir un flujo continuo que contiene el Fab'1; y (ii) que la concentración específica del agente reductor glutatión que se encuentra a lo largo de las etapas de purificación del método es de 1 mM. En la etapa (c) no se indican las siguientes características: (i) la relación molar de Fab'1-PEG-maleimida que es de 1:2; (ii) el tiempo y la temperatura de reacción, que corresponden a 17 horas y entre 18 y 22°C. Cabe resaltar, que la solicitud no presenta sustento que demuestre que cualquier tipo de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, sometido a procesos de purificación con cualquier tipo de técnica cromatográfica, empleando glutatión como agente reductor en un rango tan amplio de concentración de entre 0.1 mM hasta 100 mM; sea capaz de acoplarse eficientemente a otra molécula tal como el polietilenglicol (PEG). Por lo tanto, el alcance de dicha reivindicación abarca una infinidad de moléculas acopladas a PEG que aún no han sido contempladas ni probadas en la presente solicitud, por lo cual se le sugiere al solicitante, limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las etapas y condiciones específicas del método de manufactura de un anticuerpo o fragmento de unión de unión al antígeno del mismo, de acuerdo con lo sustentado en la descripción, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Finalmente, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del método reclamado.
- La reivindicación 1 no es concisa porque 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.
- La reivindicación 2 no es clara porque presenta un error tipográfico relacionado con la numeración de la dependencia de dicha reivindicación, al indicar que: “*El método de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado por que el agente reductor es 0.5 mM hasta 2 mM de glutatión*”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones permitentes.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de diciembre de 2014 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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

Estado de la técnica			
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO2008076933	“Long acting proteins and peptides and methods of making and using the same”	26 de junio de 2008
D4	WO2007003898	“Process for attaching effector molecules to proteins”	11 de enero de 2007

El documento D2¹ divulga un método para replegar una proteína o péptido que no contiene disulfuros esenciales y que contiene al menos un residuo de cisteína libre. También se describen conjugados de IFN-γ poliméricos que se han creado mediante el acoplamiento químico de polímeros tales como restos de polietilenglicol a IFN-γ, particularmente a través de una cisteína libre en la proteína (Abstract).

El documento D4² divulga un proceso para unir una o más moléculas efectoras a una o más cisteínas en una proteína que comprende: a) activar una o más cisteínas en la proteína diafiltrando la proteína contra un agente reductor de monotiol o un agente reductor de múltiples tiol que es incapaz de formar enlaces disulfuro intramoleculares; y b) hacer reaccionar la proteína tratada con una molécula efectora (Abstract).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para manufacturar un anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno, caracterizado por que comprende: a) cultivar una célula hospedera bajo condiciones de manera tal que exprese el anticuerpo o fragmento del mismo de unión al antígeno, y b) purificar dicho anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno a partir de una mezcla que contiene las células hospederas y otros contaminantes, en donde dicha purificación comprende al menos una etapa de cromatografía y en donde un agente reductor se agrega a los amortiguadores usados durante la etapa de cromatografía y el anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno se mantiene en presencia de dicho agente reductor a partir de la primera etapa de cromatografía hasta la última etapa de cromatografía, en donde el agente reductor es 0.1 mM hasta 100 mM de glutatión; c) agregar PEG al anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno, y d) recuperar dicho anticuerpo o fragmentos de unión al antígeno del mismo acoplado a PEG”* (Radicado N° NC2017/0006157 del 13 de febrero de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D4	D2
Un método para manufacturar un anticuerpo o fragmentos del	Método para manufacturar una proteína (Pág. 21, Rv. 1).	Método para manufacturar una proteína insoluble o un

¹<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2008076933A2&KC=A2&FT=D>

²<https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2007003898A8&KC=A8&FT=D>

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

mismo de unión al antígeno.	La proteína es un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (Fab') (Pág. 21, Rv. 11 a 13).	péptido (Pág. 70, Rv. 1).
a) cultivar una célula hospedera bajo condiciones de manera tal que exprese el anticuerpo o fragmento del mismo de unión al antígeno.	No registra	Hacer que una célula huésped exprese una proteína o péptido que carece de disulfuros esenciales y que comprende al menos un residuo de cisteína libre en una forma insoluble o agregada (Pág. 70, Rv. 1).
b) purificar dicho anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno a partir de una mezcla que contiene las células hospederas y otros contaminantes, en donde dicha purificación comprende al menos una etapa de cromatografía y en donde un agente reductor se agrega a los amortiguadores usados durante la etapa de cromatografía y el anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno se mantiene en presencia de dicho agente reductor a partir de la primera etapa de cromatografía hasta la última etapa de cromatografía, en donde el agente reductor es 0.1 mM hasta 100 mM de glutatión.	El producto que contiene el número deseado de moléculas efectoras se puede separar de cualquier material de partida u otros productos generados durante el proceso por medio de técnicas cromatográficas tales como cromatografías de intercambio iónico, exclusión de tamaño o de interacción hidrofóbica (Pág. 16, líneas 13 a 18). Activar una o más cisteínas en una proteína diafiltrando la proteína contra un agente reductor de monotiol o un agente reductor de múlti-tiol que es incapaz de formar enlaces disulfuro intramoleculares; y b) hacer reaccionar la proteína tratada con una molécula efectora (Pág. 2, líneas 30 a 34 – Pág. 3, línea 1). Los agentes reductores de monotiol incluyen glutatióna (Pág. 12, líneas 13 a 16). La concentración del agente reductor es 1 mM (Pág. 21, Rv. 5).	Desnaturalizar y reducir la proteína o péptido en una solución que comprende tanto un agente desnaturalizante como un agente reductor (Pág. 70, Rv. 1). La proteína se aísla de otros contaminantes en la mezcla de replegamiento mediante una cromatografía de columna (Pág. 71, Rv. 19). Los amortiguadores en la cromatografía de columna contienen un agente reductor (Pág. 71, Rv. 20). El agente reductor puede ser glutatión (Pág. 45, líneas 24 a 26 – Pág. 44 a 46, Ejemplos 3 y 4).
c) agregar PEG al anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno, y d) recuperar dicho anticuerpo o fragmentos de unión al antígeno del mismo acoplado a PEG.	Un fragmento de unión al antígeno del mismo (Fab'), y una molécula de PEG están unidos a través de un grupo maleimida a una sola cisteína en la región bisagra (Pág. 9, líneas 32 a 34 - Pág. 10, líneas 1 a 7).	Variantes de proteínas purificadas, monoPEGiladas o PEGiladas (Pág. 19, líneas 27 a 33 – Pág. 20, líneas 1 a 21).

El documento D4 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para manufacturar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo acoplado a una molécula de polietilenglicol (PEG) (Pág. 21, Rv. 1), caracterizado por unir selectivamente una o más

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

moléculas efectoras a una o más cisteínas en una proteína que comprende: a) activar una o más cisteínas en una proteína diafiltrando la proteína contra un agente reductor de monotiol o un agente reductor de múlti-tiol, que es incapaz de formar enlaces disulfuro intramoleculares; y b) hacer reaccionar la proteína tratada con una molécula efectora (Pág. 2, líneas 30 a 34 – Pág. 3, línea 1). Los agentes reductores de monotiol incluyen, pero no se limitan a β -mercaptoetilamina, β -mercaptoetanol, cisteína y glutatona (Pág. 12, líneas 13 a 16). En realizaciones particulares se indica que la proteína puede ser un anticuerpo y cada molécula efectora unida a la proteína es PEG, la cual está unida covalentemente a través de un grupo maleimida a uno o más grupos tiol en el fragmento del anticuerpo. En una realización preferida, la proteína es un fragmento de unión al antígeno del mismo (Fab'), y una molécula de PEG está unida a través de un grupo maleimida a una sola cisteína en la región bisagra (Pág. 9, líneas 30 a 34 - Pág. 10, líneas 1 a 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1, y el método para manufacturar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo acoplado a una molécula de PEG divulgado en el documento D4, consiste en que durante la etapa de purificación del fragmento de unión al antígeno de tipo (Fab') en el método de manufactura reclamado por el solicitante, se agrega glutatona, como agente reductor, desde la primera etapa de cromatografía hasta la última etapa de cromatografía. Además, en el método reclamado por el solicitante se cultiva una célula hospedera que expresa el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.

El efecto técnico asociado a dichas diferencias, consiste en que se optimiza el método de manufactura de un fragmento de unión al antígeno de tipo (Fab') acoplado a una molécula de PEG, debido a que no se requiere de un paso posterior a la purificación del Fab' de interés, dado que la reducción y activación de las cisteínas que se van a acoplar a la molécula PEG ocurre durante la etapa de purificación, lo cual se consigue conservando un ambiente reductor controlado a lo largo de las etapas de purificación del Fab' (Ejemplo 2 - Radicado N° NC2017/0006157 del 21 de junio de 2017).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para manufacturar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo acoplado a una molécula de PEG divulgado en el documento D4, con el fin de la reducir y activar las cisteínas del Fab' que se van a acoplar a la molécula PEG durante la etapa de purificación?

Sin embargo, el documento D2 ya sugería un método para manufacturar y replegar una proteína acoplada a una molécula PEG, que carece de disulfuros esenciales, y contiene al menos un residuo de cisteína libre que comprende los siguientes pasos: a) hacer que una célula huésped exprese una proteína o péptido que carece de disulfuros esenciales y que comprende al menos un residuo de cisteína libre en una forma insoluble o agregada; b) lisar la célula huésped; c) aislar la proteína o péptido; d) desnaturalizar y reducir la proteína o péptido en una solución que comprende tanto un agente desnaturalizante como un agente reductor, donde dicho agente reductor no forma un disulfuro mezclado con la cisteína libre en la proteína o péptido, y donde dicho agente reductor no inactiva un polietilenglicol (PEG) tiol - reactivo o no interfiere con la modificación de la proteína mediante un reactivo PEG tiol - reactivo; e) replegar la proteína reduciendo las concentraciones del agente desnaturalizante y los agentes reductores en la solución de (d) a niveles suficientes para permitir que la proteína o el péptido se renaturalicen en una forma soluble biológicamente activa (Pág. 14, líneas 4 a 28).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

Adicionalmente se indica que una de las ventajas del método divulgado en el documento D2 consiste en que **durante toda la etapa de purificación de la proteína se puede mantener presente el agente reductor, antes de la modificación adicional con un polietilenglicol reactivo con un grupo tiol presente en un residuo de cisteína libre, porque el agente reductor no inactiva el PEG, ni interfiere con la proteína modificada que presenta un grupo tiol libre en la cisteína activada reactiva con el PEG tiol-reactivo** (Pág. 14, líneas 29 a 33).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las enseñanzas relacionadas con que no se necesita que el agente (reductor glutatona) sea removido durante la etapa de purificación de la proteína antes de la etapa de acoplamiento con una molécula PEG, debido a que el agente reductor no inactiva el PEG, ni interfiere con la proteína modificada que presenta un grupo tiol libre en la cisteína activada reactiva con el PEG tiol-reactivo del documento D2, en el método para manufacturar un fragmento de unión al antígeno del mismo de tipo Fab' de D4, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método para manufacturar un anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO2008076933	1 a 8	Nivel Inventivo
D4	WO2007003898	1 a 8	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto al nivel inventivo de la solicitud

El solicitante argumenta que *“Particularmente, el documento D4 emplea una etapa de reducción específica después de la purificación de un Fab', a fin de preparar el mismo para un acoplamiento con PEG. La separación entre las etapas de purificación y reducción del Fab' purificado se debe a que, por lo general, en la técnica se emplean condiciones reductoras leves bajo las cuales los diferentes compuestos presentes en una mezcla compleja pueden reaccionar, resultando en propiedades alteradas como lo expone el presente Capítulo Descriptivo en la página 4 (líneas 11 a 19) (....)”*

Por el contrario, el método de la presente invención no requiere de un paso posterior a la purificación del fragmento de interés, dado que la reducción y activación de la(s) cisteína(s) que se van a acoplar a la molécula de PEG ocurre durante la etapa de purificación. Lo anterior se logra manteniendo un ambiente reductivo controlado a lo largo de la(s) etapa(s) de purificación del método, en donde el agente reductor glutatión se encuentra presente en una concentración de 0.1 mM hasta 100 mM, preferiblemente 0.5 mM hasta 2 mM durante todas las etapas de cromatografía empleadas. Como lo revela el Capítulo Descriptivo de la presente invención, el agente reductor se puede encontrar de manera no limitativa en el amortiguador de carga, en el amortiguador de lavado y en el amortiguador de elución (página 9, líneas 15 a 20).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar en primer lugar que debido a las modificaciones presentadas por el solicitante según el Radicado N° NC2017/0006157 del 13 de febrero de 2019, se traslada un nuevo examen de patentabilidad, el cual afecta el nivel inventivo (Art. 18 D 486) de la presente solicitud, ya que se incorpora la combinación de los documentos D2 y D4. En este sentido, le asiste razón al solicitante cuando indica que el D4 *“emplea una etapa adicional de reducción específica después de la purificación de un Fab’, a fin de preparar el mismo para un acoplamiento con PEG (...), y que por el contrario el método de manufactura reivindicado de la presente invención no requiere de un paso posterior a la purificación del fragmento de interés, dado que la reducción y activación de las cisteínas que se van a acoplar a la molécula de PEG ocurre durante la etapa de purificación (...).”* Sin embargo, esta Oficina se permite manifestar, que el documento D2 sugiere inequívocamente la posibilidad de optimizar un método de manufactura de una proteína, manteniendo de manera constante durante la etapa de purificación de la misma, un agente reductor, antes de la modificación adicional con una molécula de polietilenglicol (PEG), reactivo con un grupo tiol, presente en un residuo de cisteína libre. Lo anterior, debido a que el agente reductor no inactiva el PEG, ni interfiere con la proteína modificada que presenta un grupo tiol libre en la cisteína activada reactiva con el PEG tiol-reactivo (Pág. 14, líneas 1 a 29, Pág. 71, Rv. 19 y 20). En este caso se indica que el agente reductor puede ser glutatión (Pág. 45, líneas 24 a 26 – Pág. 44 a 46, Ejemplos 3 y 4). Por lo tanto, de acuerdo a lo anterior, se garantizaría la presencia de un grupo tiol libre en la cisteína, listo para acoplarse a la molécula de PEG y formar el conjugado Proteína-PEG. En este orden de ideas, es evidente que el D2 subsanaría las deficiencias de D4, relacionadas con la utilización de una etapa adicional de reducción y activación específica de cisteínas posterior a la etapa de purificación, y por consiguiente se tendría la suficiente motivación, para que la persona normalmente versada en la materia, optimizara el método de manufactura divulgado en D4 a partir de D2, teniendo en cuenta que las enseñanzas de este precisamente permiten conseguir el mismo efecto técnico establecido por la solicitante (Ver ejemplo 2), relacionado con que al mantener constantes las condiciones reductoras durante toda la etapa de purificación, se promueve la formación de grupos tiol libres en las cisteínas de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo (Fab`), así que se evita la reacción de las cisteínas intercatenarias que deben permanecer en sus enlaces disulfuro nativos, con la intención de mantener la integridad estructural del anticuerpo o del fragmento de unión al antígeno del mismo (Fab`). Adicionalmente, para la persona normalmente versada en la materia, sería evidente que este tipo de optimizaciones en la procesos de manufactura de una anticuerpo o de un fragmento de unión al antígeno del mismo de tipo Fab`, reduciría los tiempos y costos de manufactura de la proteína de interés a una escala industrial. En consecuencia, el método reclamado por el solicitante no presenta un efecto técnico inesperado a la luz de la combinación de las enseñanzas de D2 y D4, y por ende el objeto reivindicado no presenta altura inventiva.

Finalmente, cabe resaltar que el documento D4 demuestra una eficiencia de la PEGilación del 85% en la manufactura del monómero PEG-Fab`, la cual es determinada a partir de una cromatografía de exclusión de tamaño (SEC-HPLC) (Pág. 19 y 20 - Ejemplo 6). Por el contrario, el ejemplo 2 de la presente solicitud demuestra una eficiencia menor de PEGilación del 78.1% empleando el método reivindicado.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

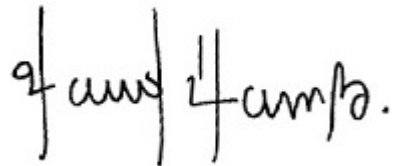
Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0006157		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/080526		18 de diciembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
22/12/2014				X					
Solicitante									
UCB BIOPHARMA SPRL									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 8
Palabras clave utilizadas	Method manufacturing protein, glutathione, antibody or antigen binding fragment, Fab', polyethylene glycol (PEG) molecule.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 1/18, C07K 1/36
	CPC: -

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP(¹)	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado(²)
ISAI EPO	Wang C. <i>et al.</i> , 2008.	01/02/2008	-	-	A
	WO/2008/076933	26/06/2008	1 a 8	Pág. 14, líneas 4 a 33 - Pág. 45, líneas 24 a 26 - Pág. 44 a 46, Ejemplos 3 y 4 - Pág. 70, Rv. 1 - Pág. 71, Rv. 19 y 20.	Y
	WO/2007/003898	11/01/2007	1 a 8	Pág. 2, líneas 30 a 34 - Pág. 3, línea 1 - Pág. 9, líneas 30 a 34 - Pág. 10, líneas 1 a 7 - Pág. 16, líneas 13 a 18 - Pág. 21, Rv. 1, 11 y 13.	Y
	Roberts M. J. <i>et al.</i> , 2002.	17/06/2002	-	-	A
	Chapman A. P. 2002.	17/06/2002	-	-	A
	Humphreys D. <i>et al.</i> , 2007.	01/05/2007	-	-	A
Patbase	US/2004/058400	25/03/2004	-	-	
	WO/2007/003898	11/01/2007	1 a 8	Pág. 2, líneas 30 a 34 - Pág. 3, línea 1 - Pág. 9, líneas 30 a 34 - Pág. 10, líneas 1 a 7 - Pág. 16, líneas 13 a 18 - Pág. 21, Rv. 1, 11 y 13.	Y
	WO/2012/013682	02/02/2012	-	-	A
Epoquenet	WO/2008/076933	26/06/2008	1 a 8	Pág. 14, líneas 4 a 33 - Pág. 45, líneas 24 a 26 - Pág. 44 a 46, Ejemplos 3 y 4 - Pág. 70, Rv. 1 -	Y

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

				Pág. 71, Rv. 19 y 20.	
	WO/2012/013933	02/02/2012	-	-	A
	US/2010/015155	21/01/2010	-	-	A
	WO/2008/088983	24/07/2008	-	-	A
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Wang C. <i>et al.</i> , 2008. High Recovery Refolding of rhG-CSF from Escherichia coli, Using Urea Gradient Size Exclusion Chromatography. Biotechnology Progress. Vol. 24, No. 1, Pág. 209 – 213.				
	Roberts M. J. <i>et al.</i> , 2002. Chemistry for peptide and protein PEGylation. Advanced Drug Delivery Reviews, 20020617 Elsevier, AMSTERDAM, NL. Vol: 54, Nr: 4, Page(s): 459 – 476.				
	Chapman A. P. 2002. PEGYLATED ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS FOR IMPROVED THERAPY: A REVIEW. Advanced Drug Delivery Reviews, 20020617 Elsevier, AMSTERDAM, NL. Vol: 54, Nr: 4, Page(s): 531 – 545.				
	Humphreys D. <i>et al.</i> , 2007. “Alternative antibody Fab' fragment PEGylation strategies: combination of strong reducing agents, disruption of the interchain disulphide bond and disulphide engineering”. Protein engineering, design and selection. Vol. 20, No. 5, Pág. 227 - 234.				
(2) Categorías de documentos citados					
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 28/03/2019					
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO					

BÚSQUEDA EN PATBASE

PatBase

Username: SIC10@patbase.com
Subaccount: Mario Forero

Menu Search History Session Folder Order Help Logoff

#	Search query	Results	Options
6	(5) AND IPC=(C07 OR C12 OR A61 OR G01 OR B01 OR C08)	126	View Browse Hits Optimise more...
5	(4) AND PD=(2009 OR 2004 OR 2008 OR 2002 OR 2012 OR 2005 OR 2014 OR 2006 OR 2007 OR 2010 OR 2013 OR 2011 OR 2003 OR 2001 OR 2000 OR 1998 OR 1999)	126	View Browse Hits Optimise more...
4	TAC=(((proteins OR peptides) AND (manufact# OR making)) AND glutathione)) AND CPC=(C07K)	138	View Browse Hits Optimise more...
3	TAC=(((proteins OR peptides) AND (manufact# OR making)) AND glutathione)	323	View Browse Hits Optimise more...
2	TAC=(((protein# OR peptide#) AND (manufact# OR mak#)) AND glutathione)	537	View Browse Hits Optimise more...
1	TAC=((method* AND (manufact* NEAR protein*)) AND glutathione)	50	View Browse Hits Optimise more...

InformationShortcuts

Command Reference

Bibliographic data
Textual data
Update commands
Operators
Navigation / shortcuts

Search tools

BÚSQUEDA EN EPOQUENET

EPODOC	SS Status	Results	Query
1		47.075	PROTEIN+ AND PEPTIDE+
2		146.754	MANUFACT+ AND MAKING
3		46	1 AND 2
4		6.456	GLUTATHIONE



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 1744 de 28 de marzo de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006157

5		0	3 AND 4
6		122	1 AND 4
7		811.180	/IC C07K
8		93.558.396	PD<20141222
9		69	6 AND 7
10		59	8 AND 9
11		1.269.992	METHOD+ AND MAK+
12		1.591	1 AND 11
13		12	4 AND 12
14		2.973	FAB
15		44.529	PEG
16		32	14 AND 15
17		0	4 AND 16
18		855.938	REDUCT+
19		0	16 AND 18