

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Señor
UCB BIOPHARMA SPRL

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“UN MÉTODO PARA MANUFACTURAR UN ANTICUERPO RECOMBINANTE O FRAGMENTO DE ANTICUERPO RECOMBINANTE CON NIVELES REDUCIDOS DE IMPUREZAS QUE ESTA ACUMULADO EN EL ESPACIO PERIPLÁSMICO DE UNA CÉLULA PROCARIOTICA HOSPEDERA”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2015/080561

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 18 de diciembre de 2015.

PRIORIDAD: EP 14199717.1 22/12/2014

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 15 de febrero de 2019, bajo el número NC2017/0006156, 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 6 del radicado N° NC2017/0006156 del 15 de febrero de 2019.

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 en donde dicha proteína es un anticuerpo recombinante o un fragmento de un anticuerpo recombinante 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, en donde el pH del amortiguador es o se ajusta a un pH de 6 a 9, y d) someter las células hospederas a tratamiento con calor realizado a una temperatura de 55°C a 65°C en donde dicha temperatura es mantenida de 1 a 18 horas en un contenedor, en donde el potencial de tal amortiguador está por debajo de -100 mV durante tal tratamiento con calor; mediante el desplazamiento de la fase gaseosa en un contenedor con nitrógeno (N₂), en donde la fase gaseosa comprende al menos un 50% de N₂ y en donde el flujo de la fase gaseosa en el contenedor es entre 0,1 y 1 vvm.

3. De la solicitud de patente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 4 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere al porcentaje de la fase gaseosa requerido para la purificación del anticuerpo mediante la expresión: “*al menos 25 50% de N₂*”, la cual no permite determinar si el solicitante hace referencia a un rango de: “*al menos 25 a 50%*”, a valores puntuales de “*al menos 25 o 50%*” o a un porcentaje de “*al menos 25,50%*”. En este punto es importante mencionar que en la descripción únicamente se relacionan pruebas técnicas que dan cuenta de la evaluación de volúmenes de N₂ para la purificación con valores puntuales como 25ml, 50ml o 100 ml (Tabla 3), por lo que, las expresiones que contemplan “*al menos*”, el rango de 25 a 50% o un porcentaje de 25,50% no estarían comprendidas dentro del capítulo descriptivo, y en consecuencia, se consideran una ampliación de materia inicialmente presentada. Se sugiere al solicitante definir adecuadamente la reivindicación evitando en todo caso hacer referencia a materia no contemplada en la divulgación inicial, la cual podría ser rechazada por incumplir el art. 34.

4. Argumentos de la Oposición

Argumentaciones de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

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.

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.

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.*”

De acuerdo a lo anterior, el opositor argumenta la solicitud incumple con lo dispuesto por el Artículo 30 de la D. 886.

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.*”

Argumenta el opositor que la materia reclamada: “*ya había sido incluida en el estado de la técnica y prueba de ello son los siguientes documentos publicados antes de la fecha de presentación de la solicitud en estudio.*”

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

- “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

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.

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 en vista de la ausencia de definiciones más precisas como por ejemplo para el término “tratamiento de calor”, cualquier tratamiento a una temperatura encima de 0° Kelvin se podría considerar como un tratamiento de calor; de ahí que la materia presente en el documento de Siegel y Silberstein comparada con la materia de las reivindicaciones de la solicitud en trámite, permitirían decir que la misma ya había sido divulgada”* y cita la Pág. 2336 de la anterioridad.

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”*.

El opositor sostiene: *“con respecto a la materia de las reclamaciones 8, 9, 10 y 14 de la solicitud en trámite 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.”*

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.”*

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 hospedera gram negativa y cita el

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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”* (Págs. 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.

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.

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.”*

5. 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. Sin embargo, consultadas las fuentes de información con las que se cuenta hasta la fecha, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud tal y como se encuentra reivindicado.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a las objeciones por art. 30

El solicitante sostiene *“Con base en todo lo anterior, (...) que el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto cumple con todos los requisitos de claridad y concisión, ajustándose así a los lineamientos del Artículo 30 de la Decisión 486, ya que cualquier persona del*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

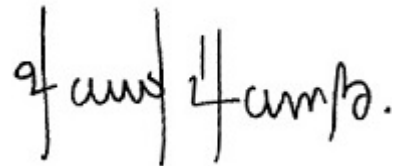
oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la Invención sin ambigüedad alguna.”

Se aclara que tal y como se encuentra redactado el capítulo reivindicatorio N° NC2017/0006156 del 15 de febrero de 2019, aún persisten importantes objeciones de claridad, especialmente en lo relativo a la reivindicación 4, la cual no es clara en su redacción y parece reclamar materia que no encontraba en la divulgación inicial, por lo anterior se invita al solicitante a reformular la mencionada reivindicación con el fin de definir de manera precisa la materia reclamada y evitar incurrir en ampliación de la materia inicialmente presentada.

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 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° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0006156		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2015/080561		18 de diciembre de 2015							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
22 de diciembre de 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	1-6
Palabras clave utilizadas	ANTICUERPO, ANTICUERPOS E INMUNOGLOBULINAS, PRODUCCIÓN, PURIFICACIÓN, TRATAMIENTO TERMICO, TRATAMIENTO CON CALOR, NITROGENO, FASE GASEOSA, GAS NITROGENO, POTENCIAL REDOX, Ph.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 1/14, C12N 15/63

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⁾
ISA/IPEA (****) EPO	US2003219838	27/11/2003	-	-	A
	WO2012013930	02/02/2012	-	-	
	WO2006054063	26/05/2006	-	-(Pág. 15, Rev. 1), (Pág. 11, líneas 24 a 31), (Pág. 15, Rev. 8); (Pág. 11, líneas 31-34).	
	SIEGEL D L, et al., 1994	15/04/1994	-	(Pág. 2335, Col. Izq., líneas 13-22), (Pág. 2336, Col. Izq.- Der, líneas 59-62 y 1 y 2), (Pág. 2336, Col. Der., líneas 29-30 y 1-2), (Pág. 2336, Col. Der., líneas 3-10), (Pág. 2336, Col. Der., líneas 10-17), (Pág. 2339, Col., Der., líneas 39-44).	
	GRASLUND S., et al., 2008	01/02/2008	-	-	
USPTO	WO2011095506	11/08/2011	-	(Pág. 33, Rev. 1), (Pág. 19, líneas 13-15), (Pág. 3, líneas 26-28), (Pág. 33, Rev. 1), (Pág. 24 y 25, líneas 30 y 1), (Pág. 25, líneas 10-14), (Pág. 33, Rev. 2), (Pág. 25, líneas 25-27); (Pág. 26, Líneas 4-7)	A
STN	RU 2509306	17/01/2012	-	-	A
	KR 2004007900	11/07/2002	-	-	
	WO 2005082937	25/02/2005	-	-	
	WO 9933484	07/12/1998	-	-	
	WO 8807058	16/03/1988	-	-	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 2109 de 4 de abril de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

	JP 60209528	03/04/1984	-	-	
	Olichon A., et al., 2007	26/01/2007	-	-	
	Goey C. H., et al, 2017	29/03/2018	-	-	
(1) Cita completa literatura no patente (LNP)	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.	EXPRESSION AND CHARACTERIZATION OF RECOMBINANT ANTI-RH(D) ANTIBODIES ON FILAMENTOUS PHAGE: A MODEL SYSTEM FOR ISOLATING HUMANRED BLOOD CELL ANTIBODIES BY REPERTOIRE CLONING Authors:SIEGEL D L, SILBERSTEIN L E Publication data:BLOOD, 19940415 American Society of Hematology, US Source info:Vol: 83, Nr: 8, Page(s): 2334 - 2344			
	O	Protein production and purification Authors:GRASLUND SUSANNE, ET AL Publication data:Nature Methods, 20080201 Nature Pub. Group, New York Source info:Vol: 5, Nr: 2, Page(s): 135 - 146			
	Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Cher Hui Goey, Sakhr Alhuthali, Cleo Kontoravdi , Host cell protein removal from biopharmaceutical preparations: Towards the implementation of quality by design. The address for the corresponding author was captured as affiliation for all authors. Please check if appropriate. Jba(2017), doi:10.1016/j.biotechadv.2018.03.021			
		Heating as a rapid purification method for recovering correctly-folded thermotolerant VH and VHH domains Aurelien Olichon1, Daniel Schweizer2, Serge Muyldermans3 and Ario de Marco*2, Published: 26 January 2007 BMC Biotechnology 2007, 7:7 doi:10.1186/1472-6750-7-7 Received: 15 June 2006 Accepted: 26 January 2007 This article is available from: http://www.biomedcentral.com/1472-6750/7/7			
(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: 02/04/2019					
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ					