

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 13483

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de junio de 2017, con el N° NC2017/0006156, por UCB BIOPHARMA SPRL, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MANUFACTURA DE PROTEÍNA”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2015/080561 del 18 de diciembre de 2015.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 804 el 11 de septiembre de 2017 habiéndose presentado oposición por parte de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 2109, notificado el 05 de abril de 2019, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2017/0006156 el 06 de mayo de 2019, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 6 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 6 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0006156 el 06 de mayo de 2019, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior y, en consecuencia, este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

6.1 Análisis 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.



Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 redox.

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:”*

- “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.



Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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 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.

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*



Ref. Expediente N° NC2017/0006156

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.”

Respuesta del solicitante a argumentos de LABORATORIOS LEGRAND S.A.

Frente a la oposición presentada el solicitante no presenta respuesta.

Respuesta de la Oficina

Con relación a los argumentos expuestos por el opositor relativos al incumplimiento de los requisitos de claridad, concisión y sustento, esta oficina considera que el capítulo reivindicatorio radicado bajo el N° NC2017/0006156 el 15 de febrero de 2019, supera los requerimientos previamente señalados en lo referente a claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones y por lo tanto se ajusta al art. 30 de la Decisión 486.

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 el actual capítulo reivindicatorio se enfoca en una metodología para la purificación de un anticuerpo o un fragmento del mismo que comprende unas etapas con requerimientos técnicos particulares, que se muestran aplicables a cualquier molécula de anticuerpo independientemente de su estructura, por lo que, referir modalidades particulares de anticuerpos a ser purificados en las reivindicaciones dependientes o en la descripción no puede considerarse como una invención separada y en consecuencia la solicitud cumple con el art. 25.

Con respecto a los argumentos del opositor relativos al incumplimiento de los requisitos de patentabilidad de Novedad y Nivel Inventivo, con relación a los documentos:

- US20030219838 que enseña métodos para incorporar isotopos de manera estable dentro de proteínas o fragmentos de péptidos (Resumen).
- WO2012013930 que se refiere a un método para purificar proteínas recombinantes desde huéspedes bacterianos gram negativos o extractos de estos en el cual la proteína recombinante es una Disulfuro isomerasa DsbC que comprende un paso de ajustar el pH de la célula huésped o de su extracto a un pH 5 o inferior para precipitar la DsbC y, separar la proteína DsbC recombinante precipitada (Resumen).
- 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),

Es importante mencionar que los documentos US20030219838 y WO2012013930 no se consideran anterioridades relevantes para afectar los requisitos de patentabilidad de la solicitud, toda vez que pertenecen a un campo técnico diferente al de la presente solicitud, el cual corresponde a metodologías para la purificación de anticuerpos con el propósito de reducir las impurezas generadas en el proceso.

Por otra parte, los documentos WO2006054063 y Siegel D. L., et al., 1994, no se consideran relevantes para afectar el objeto de la solicitud tal y como se reivindica ya que, a pesar de que se refieren a la purificación de anticuerpos recombinantes, sus etapas técnicas no anticipan los intervalos específicos del tratamiento de calor, los rangos de pH y/o la adición de nitrógeno (N₂), así como tampoco sugieren la relación de dichas

Resolución N° 13483

Ref. Expediente N° NC2017/0006156

condiciones con la reducción de las impurezas asociadas al proceso de obtención de anticuerpos.

SÉPTIMO: Que el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2017/0006156 el 15 de febrero de 2019, solicitó la modificación del título a: “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”, la cual no se acepta porque hace referencia a atributos o resultados a alcanzar. Teniendo en cuenta lo anterior, el título quedará de la siguiente manera: “MÉTODO PARA PURIFICAR ANTICUERPOS RECOMBINANTES O FRAGMENTOS DE UNIÓN AL ANTÍGENO PRODUCIDOS EN EL ESPACIO PERIPLASMICO DE CÉLULAS HUESPED, MEDIANTE TRATAMIENTO CON CALOR Y DESPLAZAMIENTO DE LA FASE GASEOSA CON NITRÓGENO (N2)”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar infundada la oposición presentada por LABORATORIOS LEGRAND S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“MÉTODO PARA PURIFICAR ANTICUERPOS RECOMBINANTES O FRAGMENTOS DE UNIÓN AL ANTÍGENO PRODUCIDOS EN EL ESPACIO PERIPLASMICO DE CÉLULAS HUESPED, MEDIANTE TRATAMIENTO CON CALOR Y DESPLAZAMIENTO DE LA FASE GASEOSA CON NITRÓGENO (N2)”

Clasificación IPC: C07K 1/14, C12N 15/63.

Reivindicaciones: 1 a 6 incluidas en el radicado bajo el N° NC2017/0006156 el 06 de mayo de 2019, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: UCB BIOPHARMA SPRL.

Domicilio: 60, ALLEE DE LA RECHERCHE 1070, BRUSELAS, BELGICA.

Inventores: Philip BASSETT, Richard DAVIES, Elena GONZALEZ y Mark PEARCE-HIGGINS.

Prioridad N°: 22/12/2014, EP, 14199717.1.

Solicitud internacional N°: PCT/EP2015/080561 **Fecha:** 18 de diciembre de 2015.

Vigente desde: 18 de diciembre de 2015 **Hasta:** 18 de diciembre de 2035.



Resolución N° 13483

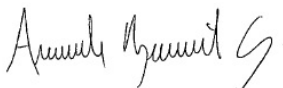
Ref. Expediente N° NC2017/0006156

ARTÍCULO TERCERO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución a UCB BIOPHARMA SPRL, y en calidad de Opositor a LABORATORIOS LEGRAND S.A.S., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 10 de mayo de 2019



ANDRÉS BARRETO GONZÁLEZ
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. 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.
2. Un método de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende además una etapa de recuperación de la proteína de interés extraída de las células hospederas en la etapa d).
3. Un método de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado porque se agrega nitrógeno (N₂) a la fase gaseosa del contenedor.
4. Un método de conformidad con la Reivindicación 4, caracterizado porque tal fase gaseosa contiene al menos 50% de N₂.
5. Un método de conformidad con la Reivindicación 4 o 5, caracterizado porque tal N₂ se agrega al contenedor como una cubierta en la fase gaseosa del contenedor o rociando el N₂ a través de la muestra.
6. Un método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, caracterizado porque tal anticuerpo recombinante o fragmento de anticuerpo recombinante se une específicamente a TNF-alfa o CD154.