

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

Señor
UCB BIOPHARMA SPRL

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO PARA AUMENTAR EL PORCENTAJE DE LAS ESPECIES MULTIMÉRICAS DE FRAGMENTO DE UNIÓN A ANTÍGENO-FRAGMENTO VARIABLE DE DISULFURO (FAB-DSFV) DEL ANTICUERPO MONOMÉRICO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2016/059050.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 22 de abril de 2016.

PRIORIDAD: GB 1506869.5 22 de abril de 2015.

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 08 de marzo de 2018, bajo el número NC2017/0010845, 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 36 del radicado N° NC2017/0010845 del 08 de marzo de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar métodos de purificación de anticuerpos biespecíficos que resuelvan el problema de las especies multiméricas no deseadas.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para aumentar la cantidad de monómero en una composición de moléculas del anticuerpo expresadas de manera recombinante y a las composiciones obtenidas partir del método descrito.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es concisa y no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere a un método para aumentar el porcentaje de monómero en una composición de moléculas de anticuerpo, en donde se menciona que:
 - la molécula de anticuerpo puede comprender *“al menos un Fv”* en donde las regiones VH y VL se conectan *“directamente o indirectamente”* a través de *“uno o más”* enlazadores, sin embargo los métodos de la solicitud se desarrollan con un anticuerpo biespecífico que comprende una Fab que comprende una única cadena ligera y una Fv que comprende una única

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

cadena pesada, en donde las cadena ligera y pesada se encuentra unidas mediante enlazadores, por lo que no hay evidencia de la purificación de monómeros de anticuerpo que comprendan estructuras diferentes,

- el paso b) que realidad se refiere a la misma etapa a), con la inclusión adicional de un “*agente reductor*”, el cual no es referido estructuralmente, teniendo en cuenta que la descripción señala que este debe corresponder a: Ditriotreitol (DTT), Acido Ascorbico, Sulfato de metilo sódico, Sulfato de etileno o 2-mercaptoetilamina (β -mea), y en donde tampoco se refieren las concentraciones mínimas y máximas requeridas para dicha molécula, adicionalmente,
- se identifica que se omiten las etapas posteriores que permiten la obtención del monómero que corresponden a la diálisis o intercambio con solución tampón, y el análisis del porcentaje de monómero mediante SE-UPLC.

Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los pasos y condiciones contempladas en método que permitan la reproducción del mismo, esto se logra mediante la inclusión de los parámetros señalados.

- La reivindicación 5 no se encuentra sustentada en la descripción ya que se refiere a los posibles agentes reductores empleados en el método, sin embargo la descripción no refiere un tratamiento con el agente glutatión. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los agentes reductores explorados en la solicitud.
- La reivindicación 7 no se encuentra sustentada en la descripción, toda vez que se refiere a rangos del agente reductor de entre 1mM a 100mM, sin embargo en la descripción solo se evalúan rangos entre 10-100mM. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los rangos de agentes reductores explorados en la solicitud.
- La reivindicación 11 no es concisa, no se encuentra sustentada en la descripción, ya que se refiere a los intervalos de tiempo en los que se lleva a cabo la etapa a) mencionado que puede comprender entre 1 a 70 horas, sin embargo las pruebas técnicas demuestran una duración máxima para la etapa a) de 20 horas. Se sugiere al solicitante restringir las reivindicaciones a una razonable generalización de los tiempos explorados de manera que sea posible reproducir el método.
- Las reivindicaciones 19 y 20 no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refieren a las concentraciones del aminoácido empleado en el tratamiento con el agente reductor, que pueden comprender intervalos de concentraciones desde 0.01 a 1M, sin embargo, en la descripción únicamente se emplean concentraciones de los aminoácidos prolina, alanina y lisina en un intervalo de 10 a 100mM. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las condiciones exploradas
- Las reivindicaciones 20 y 21 no son claras ya que se refieren a la concentración del aminoácido empleado en el tratamiento con el agente reductor o a la concentración inicial del anticuerpo haciendo alusión a características opcionales mediante el término “por ejemplo” que impiden establecer el alcance real de la reivindicación. Se sugiere eliminar la referencia a ejemplos de concentraciones que impide establecer el alcance de la reivindicación.



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

- Las reivindicaciones 32 y 33 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refiere a las moléculas de anticuerpo empleadas en el método, mencionando que las regiones VH y VL se conectan “*directamente o indirectamente*”, a través de “*un segundo anticuerpo*” o, refiriendo que el anticuerpo se selecciona de: “*un dsscFv, un Fab-2xdsscFv, un Fab-dsscFv-dsFv, un Fab-dsscFv-sdAb, un Fab-dsscFv-scFv y un Fab-dsscFv*”, sin embargo los métodos de la solicitud se desarrollan con un anticuerpo Fab-dsFv que comprende una Fab que comprende una única cadena ligera y una Fab que comprende una única cadena pesada, en donde las cadena ligera y pesada se encuentran unidas mediante enlazadores, por lo que no hay evidencia de la purificación de monómeros de anticuerpo que comprendan estructuras diferentes. Se sugiere al solicitante restringir el método a una razonable generalización de los anticuerpos explorados para que pueda ser reproducible.
- Las reivindicaciones 35 y 36 no son concisas ya que se refieren al anticuerpo empleado en el método, mediante sus características funcionales o estructurales en dos reivindicaciones dependientes separadas. Se sugiere unificar las reivindicaciones para referir el anticuerpo por todas sus características técnicas esenciales.

3.2 Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa ya que, se refiere un método para aumentar el porcentaje de monómero en una composición de moléculas de anticuerpo expresadas de forma recombinante, que se describe de manera general ya que, se refiere a cualquier tipo de estructura de anticuerpo, no menciona los agentes reductores, ni sus concentraciones, ni se refiere de manera precisa a la duración de la incubación o el tipo y concentración de aminoácidos empleados en la purificación, sin embargo las pruebas técnicas únicamente permiten soportar métodos para incrementar el número de monómeros de anticuerpos con estructuras del tipo Fab-dsFv, en un periodo de incubación óptimo de 5 horas a 55°C , en donde el agente reductor óptimo es 2-mercaptoetilamina en una concentración 100mM y en donde para la purificación puede emplearse lisina 0,7M (Pág. 79-98). Se sugiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de abril de 2015 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006047340	“Methods for refolding of recombinant antibodies”	04 de enero de 2006
D2	Olichon A., BMC Biotechnology	“Heating as a rapid purification method for recovering correctly-folded thermotolerant VH and VHH domains”	26 de enero 2007

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

El documento D1¹ divulga métodos para producir un incremento en el enriquecimiento y recuperación formas preferidas de proteínas IgGs, particularmente en donde dichas proteínas IgGs se acoplan a un agente oxidante/reductor y opcionalmente a un agente caotrópico (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga la purificación de un anticuerpo VHH RE3 mediante tratamiento con calor obteniendo la misma cantidad de anticuerpo que la generada en una cromatografía de afinidad sin diferencias notables en la estabilidad, estructura secundaria y funcionalidad, también se reportan resultados similares empleando otra clase de proteínas termotolerantes, como dominios únicos de ensamblaje VH, sin embargo las HVs no resisten el tratamiento con calor y co-precipitan con las proteínas bacterianas, no obstante en ambos casos las proteínas termotolerantes, se despliegan durante el tratamiento y se promueve su re-plegamiento a una temperatura compatible (Pág. 1, Resumen).

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

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para aumentar el porcentaje del monómero en una composición de moléculas del anticuerpo expresadas de manera recombinante, en donde la molécula del anticuerpo comprende al menos un Fv con especificidad hacia un antígeno de interés que comprende un VH y un VL, en donde el VH y el VL están conectados directa o indirectamente por medio de uno o más enlazadores y son estabilizados por medio de un enlace de disulfuro entre los mismos, caracterizado porque comprende: (...)”* (Radicado N° NC2017/0010845 del 08 de marzo de 2018).

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

Características esenciales	D1	D2
Un método para aumentar el porcentaje del monómero en una composición de moléculas del anticuerpo expresadas de manera recombinante, en donde la molécula del anticuerpo comprende al menos un Fv con especificidad hacia un antígeno de interés que comprende un VH y un VL, en donde el VH y el VL están conectados directa o indirectamente por medio de uno o más enlazadores y son estabilizados por medio de un enlace de disulfuro entre los mismos, caracterizado porque comprende:	Un método para producir una preparación de anticuerpo IgG que comprende: (Pág. 85, Reiv. 1)	Método para la purificación de constructos de anticuerpos VHH y regiones VH (Pág. 2, Col. Der. Líneas 1-3)
a) una etapa de conversión térmica manteniendo la composición que comprende la molécula del anticuerpo a una temperatura en el intervalo de 30 a 60 °C durante un periodo de al menos 1 hora;	No se menciona	La purificación con calor del anticuerpo VHH RE3 o de la región VH mediante el calentamiento de los sobrenadantes durante 15 minutos a 70°C y luego enfriándolas sobre hielo por 20 min (Pág. 2, Col. Der. Líneas 34-39), luego se midió

¹<https://patents.google.com/patent/WO2006047340A2>

² Olichon A., et al. (2007). Heating as a rapid purification method for recovering correctly-folded thermotolerant VH and VHH domains. *BMC Biotechnology* (7):7 doi: 10.1186/1472-6750-7-7 Recuperado desde: <https://bmcbiotechnol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6750-7-7>.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

		el espectro fluorimétrico de las proteínas no plegadas al incrementar progresivamente la temperatura a una razón de 30°C por hora partiendo de 15°C hasta 95°C y determinando los valores cada 0,2°C (Pág. 3, Col. Izq. Líneas 18-24)
b) en donde la etapa a) se lleva a cabo en la presencia de un agente reductor o después del tratamiento con un agente reductor	Contactar una preparación de anticuerpo purificado que ha sido producido de manera recombinante con un agente reductor / oxidante a un pH de alrededor de 5 a 11 (Pág. 85, Reiv. 1)	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para producir una preparación de anticuerpo IgG que comprende: Contactar una preparación de anticuerpo purificado que ha sido producido de manera recombinante con un agente reductor / oxidante a un pH de alrededor de 5 a 11 y opcionalmente contactar dicha preparación con un agente caotrópico antes, después o consecuentemente con dicho agente reductor/oxidante (Pág. 85, Reiv. 1)

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en el documento D1 consiste en que el método de la solicitud comprende una etapa de conversión térmica que comprende incubar la composición a una temperatura de entre 30 a 60°C durante al menos 1 hora.

No se evidencia un efecto técnico asociado a una etapa de conversión térmica que comprende una incubación a una temperatura de entre 30 a 60°C durante al menos una hora, toda vez que, el método se reivindica de manera general, ya que no se refiere el anticuerpo empleado, el agente reductor empleado y su concentración, ni tampoco el tiempo preciso de duración del paso de conversión. En tanto que, la solicitud solo presenta pruebas técnicas de métodos para aumentar el porcentaje de monómeros de un anticuerpo biespecífico de unión a OX-40 y albumina cuya estructura se encuentra en un formato Fab-dsFv, en donde el incremento en el porcentaje de monómeros está asociado a un paso de conversión que comprende un tratamiento a una temperatura de 45-50°C durante 5 horas empleando una concentración de agente reductor 2-mercaptoetilamina 50-100mM. Así mismo, se menciona que tratamientos con temperaturas superiores de 55°C reducen los porcentajes de recuperación neta de monómeros de anticuerpo, mientras que las temperaturas inferiores a 45°C tienen efectos poco significativos en la obtención de monómero (Págs. 79-98).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en el documento D1 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, un método para la purificación de constructos de anticuerpos VHH y regiones VH (Pág. 2, Col. Der. Líneas 1-3) que comprende la purificación con calor del anticuerpo VHH RE3 o de la región VH mediante el calentamiento de los sobrenadantes durante 15 minutos a 70°C y luego enfriándolas sobre hielo por 20 min (Pág. 2, Col. Der. Líneas 34-39) y luego se mide el espectro fluorimétrico de las proteínas no plegadas al incrementar progresivamente la temperatura a una razón de 30°C por hora partiendo de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

15°C hasta 95°C y determinando los valores cada 0,2°C (Pág. 3, Col. Izq. Líneas 18-24), ya había sido divulgado en el documento D2 que menciona además como se determinó mediante ensayos de ELISA que la eficiencia de unión del anticuerpo RE3 no se inhibe luego del tratamiento térmico (Pág. 3, Col. Der., líneas 14-16).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un paso de calentamiento como el del método del documento D2 en el método de purificación del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que el agente puede comprender glutatión oxidado y reducido (Pág. 86, Reiv. 12), o cisteína oxidada y reducida entre 0,1mM hasta 10mM (Pág. 86, Reiv. 15) y menciona que el paso de contactar con el agente reductor puede comprender entre 4 a 48 horas (Pág. 86. Reiv. 21).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 36 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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

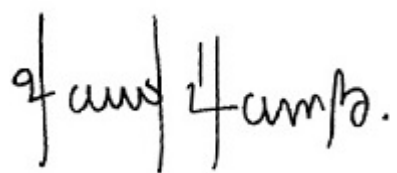
Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006047340	1 a 36	Nivel Inventivo
D2	Olichon A., BMC Biotechnology	1 a 36	Nivel inventivo

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° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0010845		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2016/059050		22 de abril de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
22 de abril de 2015				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 36					
Palabras clave utilizadas				METHOD, METODO, PROCESS, PROCESO, PROCEDIMIENTO, PURIFICACIÓN, PURIFICATION, ANTIBODY, ANTIBODIES, ANTICUERPOS, HEAT TREATMENT, TRATAMIENTNO CON CALOR, AGENTE REDUCTOR, REDUCING AGENT					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 16/28, C07K 16/46, C07K 16/18				
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)	
SIPI	NC2017/0010385	11/10/2017	-	-				A	
ISA EPO	WO2010035012	01/04/2010	-	-				A	
	WO2011036460	31/03/2011	-	-					
	WO2013068571	16/05/2013	-	-					
USPTO	US20130066054	14/03/2013	-	-				A	
	WO2005003170	13/06/2005	-	-					
	US20130039913	14/02/2013	-	-					
	US20110229933	09/11	-	-					
	US20070191272	16/08/2007	-	-					
STN	Williams A.	2015	-	-				A	
	WO 2017029620	23/02/2017							
	WO 2013055958	18/04/2013							
Google académico	Olichon A.	26/01/2007	1 a 36	(Pág. 2, Col. Der. Líneas 1-3) (Pág. 2, Col. Der. Líneas 34-39) (Pág. 3, Col. Izq. Líneas 18-24), (Pág. 3, Col. Der., líneas 14-16)				Y	
Google Patents	WO2006047340	04/04/2006	1 a 36	(Pág. 85, Reiv. 1), (Pág. 86, Reiv. 12), o cisteína oxidada y reducida entre 0,1mM hasta 10mM (Pág. 86, Reiv. 15) y (Pág. 86. Reiv. 21).				Y	

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 4827 de 18 de junio de 2019

Ref. Expediente N° NC2017/0010845

(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista. Volumen</i> (Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Biotechnol Prog. 2015 Sep-Oct;31(5):1315-22. doi: 10.1002/btpr.2130. Epub 2015 Jul 15. Improved assembly of bispecific antibodies from knob and hole half-antibodies. Williams AJ1, Giese G1, Persson J Heating as a rapid purification method for recovering correctly-folded thermotolerant VH and VHH domains Aurelien Olichon, Daniel Schweizer, Serge Muyldermans and Ario de MarcoEmail author BMC Biotechnology20077:7 https://doi.org/10.1186/1472-6750-7-7
(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: 04/06/2019	
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ	