

Señora Directora

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2017/0006156

Asunto: Solicitud de patente para: 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

Solicitante: UCB BIOPHARMA SPRL

Fecha de solicitud: 21 de junio de 2017

RESPUESTA A SEGUNDO EXAMEN DE PATENTABILIDAD

JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **13880**, notificado por fijación en lista el 26 de noviembre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **6** reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. En la reivindicación 1 se ha remplazado *“proteína de interés”* por *“anticuerpo recombinante o un fragmento de un anticuerpo recombinante”*;
2. En la reivindicación 1 se ha especificado que el pH del amortiguador es o se ajusta de 6 a 9;
3. En la etapa d) de la reivindicación 1 se ha establecido que la temperatura es mantenida entre 55° C a 65°C entre 1 a 18 horas;
4. En la etapa d) de la reivindicación 1 se ha especificado que el potencial del amortiguador es de -100mV y además se ha el potencial se logra con N₂ y el flujo de este.

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC., 110221 - COLOMBIA: Edificio Siski - Carrera 4 No. 72-35 Teléfono (57-1) 347 3611 Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA: San Fernando Plaza - Carrera 42 A No. 1-25 Torre 4 Oficina 303 Teléfono (57-4) 5204760
BARRANQUILLA, 080002 - COLOMBIA - Calle 64 No. 50-22 Oficina 201 Teléfono (57-5) 351 6440

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

5. Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 3, 7, 8, 9 y 10.

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

El Examinador ha considerado que el título de la presente solicitud era demasiado general y que de acuerdo con la descripción sólo había soporte para un método de purificación de un anticuerpo anti-TNF. Sobre este particular deseamos respetuosamente señalar que contrario a lo afirmado por el Examinador, el método reivindicado no solamente es útil para la purificación de anticuerpos anti-TNF sino que el método es igualmente aplicable para manufacturar cualquier anticuerpo recombinante o fragmento del mismo obteniendo la proteína de interés con niveles reducidos de impurezas. Sin embargo, con el único fin de agilizar el trámite el solicitante ha limitado el título de la invención como sigue:

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

De esta manera se ha especificado que la proteína de interés es un anticuerpo recombinante en el espacio periplásmico de una célula procariota. Teniendo en cuenta las modificaciones y aclaraciones realizadas se da por superada esta objeción.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. El Examinador ha objetado la antigua reivindicación 1 porque supuestamente no era concisa ni se encontraba soportada en la descripción porque las condiciones del método reclamado no se habían especificado, abarcando una generalidad de métodos para la purificación de cualquier proteína.

Respecto a lo anterior, se desea poner de presente que la reivindicación 1 ha sido delimitada a fin de especificar que la proteína de interés es un anticuerpo recombinante o parte de este, además se ha establecido claramente las condiciones de pH, temperatura, potencial rédox y las especificaciones técnicas para lograr dicho potencial.

En la etapa c) de la reivindicación 1 se ha especificado el pH al cual se ajusta el amortiguador, esta característica se agrega para mostrar que el tratamiento térmico no se realiza en las células huésped como las derivadas de la etapa b), sino que estas células hospederas están presentes en una solución amortiguadora durante el tratamiento térmico. Además, la descripción presenta ejemplos específicos de amortiguadores, que son soluciones muy comunes en el área técnica, tales como Tris, EDTA a un pH específico.

El Solicitante desea además poner de presente que las características técnicas esenciales del método reivindicado están relacionadas con el paso del tratamiento térmico después de la recolección de las células. En tal sentido, el experto en el área sabrá como cultivar y expresar proteínas de interés en células procariotas y por tanto la etapa a) es perfectamente clara porque hace parte del conocimiento común.

De manera similar, se desea resaltar una vez más que el método reivindicado es útil para manufacturar una amplia gama de anticuerpos o partes de estos y que aún cuando sólo se presente ejemplos para anticuerpos anti TNF, es preciso poner de presente que dentro de una solicitud de patente no es factible ni posible presentar resultados experimentales para todas y cada una de las modalidades preferidas descritas en la descripción.

Así las cosas, la reivindicación 1 es autosuficiente y la materia reclamada en la es una generalización razonable de las realizaciones enseñadas en la descripción y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

2. Con respecto a la objeción del Examinador según la cual la antigua reivindicación se refería a resultados a alcanzar por comprender la expresión *“en donde el potencial redox de tal amortiguador está por debajo de -0 mV durante tal tratamiento con calor”*, se desea poner de presente que tal y como se mencionó anteriormente, la reivindicación 1 ha sido ajustada a fin de especificar la temperatura y pH específicos del método reclamado. Además, se ha descrito que el potencial redox requerido se logra desplazando la fase gaseosa del contenedor con N₂ a un flujo específico, definiendo así las características estructurales del método ¹. Así las cosas, el proceso está caracterizado por estructuralmente y por consiguiente estas características son aceptables de acuerdo con la misma Guía de la SIC. Por lo tanto, las expresiones a las que se refiere el Examinador no solo son aceptables, sino que permiten entender con mayor claridad la invención.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.6.5.8

3. El examinador consideró que las antiguas reivindicaciones 1 y 7 a 9 no se encontraban sustentadas en la descripción porque supuestamente los intervalos especificados eran demasiado amplios. A este respecto se desea mencionar una vez más que el alcance de la nueva reivindicación 1 ha sido limitado, restringiendo los rangos de las condiciones del método.

Por otra parte, y tal como se mencionó en el numeral I del presente memorial, las reivindicaciones 7 a 9 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, se solicita amablemente sea retirada la objeción a este respecto.

4. El Examinador objeto la antigua reivindicación 3 porque supuestamente esta no era concisa ni se encontraba sustentada en la descripción por reclamar que el gas inerte en el desplazamiento de la fase gaseosa podía ser nitrógeno, Argón o Helio. Sobre este particular se desea poner de presente una vez más que la antigua reivindicación 3 se ha eliminado y que ahora en la nueva reivindicación 1 se ha especificado que el gas usado en el desplazamiento de la fase gaseosa es N₂, en donde además se ha mencionado el flujo.

En vista de las modificaciones y aclaraciones realizadas, se da por superada esta objeción.

5. De acuerdo con el punto de vista del Examinador las antiguas reivindicaciones 10 y 11 no eran concisas ni tenían sustento en la descripción porque reclamaba una amplia generalidad de moléculas. Al respecto se desea respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre el hecho que las condiciones específicas del método contribuyen con la purificación de anticuerpos dada la presencia de uniones disulfuro en su estructura. Así las cosas, es posible utilizar el método reclamado para la purificación de anticuerpos recombinantes acumulados en el espacio periplásmico de células procariotas. Sin embargo, y con el único fin de agilizar el trámite, el Solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 10. A la luz de las aclaraciones y modificaciones realizadas, se da por superada esta objeción.

Con base en todo lo anterior, considero 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 oficio normalmente versada en la materia está en completa capacidad de reproducir la invención sin ambigüedad alguna.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN

El Examinador ha considerado que la descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que una persona medianamente versada en la materia pueda ejecutarla. A este respecto señalamos respetuosamente que estamos completamente en desacuerdo con el Examinador. Como se ha mencionado a lo largo del presente escrito, el método reivindicado no solamente es aplicable para un anticuerpo de unión a TNF, sino que mediante la aplicación del método desarrollado una persona con conocimientos medios en la técnica podrá obtener anticuerpos recombinantes con una alta pureza, cuando estos se encuentran en el espacio periplásmico de una célula procariota hospedera. En tal sentido, limitar el método a un solo anticuerpo, sería una limitación excesiva del método igualmente desarrollado por el Solicitante y ampliamente útil en el campo técnico de la invención.

Así mismo, deseamos se desea indicar que dentro de una solicitud de patente no es factible ni posible presentar resultados experimentales para todas y cada una de las modalidades preferidas descritas en la descripción. Así las cosas, la materia reclamada en las reivindicaciones es una generalización razonable de las realizaciones enseñadas en la descripción y por tanto se debe dar por superada esta objeción.

V. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó tres documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento WO2006054063 titulado *“Process for obtaining antibodies”* que se relaciona con métodos para la manufactura de anticuerpos recombinantes de calidad terapéutica, particularmente se relaciona con métodos para incrementar la obtención de anticuerpos funcionales a partir de fermentaciones a gran escala donde la muestra cultivada es sujeta a un tratamiento que no implica lisis.

2. D2, referido al documento titulado *“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”* que se relaciona con la adaptación de una técnica para producir fragmentos de unión al antígeno solubles de anticuerpos (Fab) en E. coli para el estudio de autoanticuerpos y allo-anticuerpos contra

las células rojas de la sangre (RBC) que tienen especificidad contra antígenos no purificables de las membranas de estas células.

3. D3, referido al documento titulado WO2011095506 titulado “*Process for obtaining antibodies*” que divulga un método para producir anticuerpos recombinantes que comprende cultivar una célula huésped transformada con un vector de expresión que codifica una molécula de anticuerpo recombinante; adicionar amortiguador de extracción a la muestra y someter a la muestra a un tratamiento con calor en el cual el pH de la muestra es evaluado después de la adición de un amortiguador de extracción y es ajustado entre 6 a 9 antes del tratamiento con calor.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

El Examinador ha considerado que la invención enseñada por la antigua reivindicación 1 había sido completamente divulgada por los documentos citados como D1 y D3.

Con relación a lo anterior, se desea en primer lugar poner de presente que la reivindicación 1 ha sido modificada y particularmente se ha especificado que el potencial redox requerido se logra mediante *el desplazamiento de la fase gaseosa con N₂, en donde dicha fase gaseosa comprende al menos un 50% de N₂ y en donde el flujo es de entre 0,1 y 1 vvm*. Es importante entonces señalar que dicha característica no había sido de ninguna forma enseñada por el arte previo.

Así las cosas, ni D1 ni D2 enseña la invención de la presente invención. De hecho, quisiera resaltar que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad establece que las invenciones revisten de novedad cuando la invención reivindicada no es idéntica a lo revelado en el estado de la técnica.² . Así mismo, el Tribunal ha declarado, en cuanto a la divulgación de una invención en el arte previo como afectación de la novedad de una invención, que “(...) Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención”.³ En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no habían sido reveladas en su totalidad por el arte previo citado por el Examinador.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Bogotá, Colombia, 2014). Sección 2.12.

³ Ver proceso 06-IP-89 <http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc> y proceso 36-IP-2004 <http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>

VII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. El Examinador ha considerado que la antigua reivindicación 3 carecía de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

En relación con el nivel inventivo, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Con el fin de demostrar el nivel inventivo de la presente invención, y basándome en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (Guía de la SIC) sobre el método problema-solución, a continuación expongo cómo el arte previo citado por el Examinador no llevaría a la persona del oficio normalmente versada en la materia a la invención reclamada.

D3 podría considerarse como el arte previo más cercano a la presente invención ya que también se relaciona con un método para manufacturar un anticuerpo recombinante.

La diferencia encontrada entre D3 y la presente solicitud es que en el método reclamado se adiciona N₂ a la fase gaseosa del contenedor durante la fase de calor.

El efecto técnico alcanzado por dicha diferencia es mantener el potencial redox en -100mV. Dichas condiciones permiten remover impurezas relacionadas con el proceso de manufactura de un anticuerpo recombinante. Tal y como se menciona en la descripción:

“En el contexto de la presente invención, las impurezas relacionadas con el producto son en efecto, fragmentos de la proteína de interés y por lo tanto, más pequeñas y más simples en estructura. Sin desear ser ligado por teoría, las uniones de cisteína dentro de tales impurezas relacionadas con el producto son más accesibles y por lo tanto, más susceptibles a interrupción como una consecuencia del potencial redox del ambiente” (líneas 1 a 9 de la página 16).

De esta manera, es posible separar partículas más pequeñas y obtener anticuerpos recombinantes con mayor pureza.

Según la Guía de la SIC, el problema técnico debería plantearse como: *“¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención*

proporciona?”⁴ En el presente caso, debería plantearse como: *¿cómo modificar el método divulgado por D3 con el fin de obtener anticuerpos recombinantes con mayor pureza?*

Al analizar si una persona medianamente versada en la materia es capaz de resolver el problema técnico, de una manera obvia, basándose en lo revelado en el arte previo, considero que tal declaración es desacertada. Lo anterior a la luz de las enseñanzas específicas de D3 y D2.

Por su parte, aunque D2 menciona vagamente que el nitrógeno gaseoso puede ser usado para la disrupción celular, dicho documento no proporciona evidencias o sugerencias que motiven a una persona con conocimiento en la materia a incluir dicho gas inerte con un flujo determinado a fin de obtener un potencial redox que permita la remoción efectiva de impurezas derivadas del proceso. De hecho, los resultados experimentales de D2 están enfocados únicamente en la disrupción celular y no en la pureza de la proteína de interés.

Es claro entonces que ninguno de los documentos menciona el uso del N₂, junto con las demás condiciones del método (pH, temperatura) para controlar el potencial redox y que además dicho parámetro en el valor establecido permita una recuperación más eficiente del anticuerpo recombinante de interés. En tal sentido, los resultados son inesperados en relación al arte previo y debe considerarse que la invención tiene nivel inventivo.

Así las cosas, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, considero que éste se reconoce claramente, ya que puesto que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera evidente, la persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva.

En conclusión, teniendo en cuenta los argumentos y las modificaciones presentadas en el presente memorial, se concluye que los documentos citados como arte previo no anticipan la materia divulgada por la presente invención y tampoco serían suficiente para que una persona versada en la materia llegara al método de manufactura reclamado, y se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad* (Bogotá, Colombia, 2014).

VIII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

IX. ENTREVISTA CON EXAMINADOR

Además de este memorial de respuesta he solicitado una entrevista en las oficinas de la Dirección de Nuevas Creaciones con el fin de discutir con el Examinador temas que considero de importancia para el trámite. Atentamente solicito no se resuelva este expediente hasta después de llevar a cabo dicha entrevista.

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 6 reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

REIVINDICACIONES

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 25 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.