

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. 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 dicha mezcla 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.
 - 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, yen donde el agente reductor es 0.1 mM hasta 100 mM de glutatión.
2. El método de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizado por que el agente reductor es 0.5 mM hasta 2 mM de glutatión.
3. El método de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado por que el agente reductor es removido de la proteína recuperada en el paso b).
4. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la proteína es acoplada a otra molécula mediante enlace covalente a un residuo de cisteína de la proteína.
5. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que tal fragmento de unión al antígeno es un Fab'.
6. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que tal cisteína en tal anticuerpo o fragmento de unión al antígeno está en la bisagra del anticuerpo.

7. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que tal molécula de PEG es PEG-maleimida 40,000.
8. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la purificación del anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno de la etapa b) comprende una primera etapa de cromatografía que es una cromatografía de intercambio catiónico a partir de la cual un primer eluato que contiene el anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno es eluido, y una segunda etapa de cromatografía que es una cromatografía de intercambio aniónico para producir un flujo continuo que contiene el anticuerpo o fragmentos del mismo de unión al antígeno.

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0006157

Asunto: Solicitud de patente para: MÉTODO PARA MANUFACTURAR UN ANTICUERPO O FRAGMENTO DEL MISMO DE UNIÓN A ANTIGENO ACOPLADO A PEG

Solicitante: UCB BIOPHARMA SPRL

Fecha de solicitud: 21 de junio de 2017

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, 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 No. 13128, notificado por fijación en lista el 07 de noviembre de 2018.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aporté un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

- La antigua Reivindicación 2 fue eliminada.
- Las características técnicas reclamadas en la antigua Reivindicación 3 fueron incluidas en la Reivindicación 1.
- Las reivindicaciones correspondientes, así como sus relaciones de dependencia, fueron reenumeradas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Me permito resaltar que estas modificaciones se ajustan completamente a lo establecido por el 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.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD Y CONCISIÓN

El Examinador considera que la Reivindicación 1 no es clara, y argumenta que no define el método reclamado en términos de sus etapas y condiciones específicas.

Respecto de lo anterior, indico que la Solicitante no está en obligación de incluir elementos no esenciales de la invención en las reivindicaciones, sino únicamente aquellas características que distingan la misma del arte previo. Con base en las modificaciones detalladas en el numeral I de este memorial, considero que la Reivindicación independiente 1 define la materia reclamada de manera completa y suficiente, definiendo una generalización del concepto inventivo de la presente solicitud. De esta manera señalo que las modificaciones presentadas junto con este memorial evidencian de manera concisa las etapas y condiciones esenciales del método que distinguen la presente invención del arte previo, definiendo adecuadamente la materia reclamada.

El Examinador señala además que la Reivindicación 1 no es clara debido a que emplea el término “*al menos*”.

En relación con este señalamiento y como lo indiqué en respuesta a la Acción Oficial No. 8683, deseo hacer hincapié que su utilización en la Reivindicación 1 delimita la materia reclamada de manera clara para una persona normalmente versada en la materia, toda vez que este término permite abarcar la totalidad del concepto inventivo de la solicitud, y es evidente su significado. De esta forma, el término “*al menos*” en el contexto de la Reivindicación 1, implica que en la etapa de purificación del método referido, se debe llevar a cabo una como mínimo una cromatografía; sin embargo, realizaciones que comprenden más de una etapa de cromatografía en este paso caben dentro del concepto inventivo de la solicitud.

Particularmente, en los Ejemplos 2 y 4 de la presente solicitud se evidencia que se requirieron 3 columnas (Capto S, Capto Q and PD10 de desalación) para purificar la proteína heteróloga de interés, mientras que en los Ejemplos 3 y 5 fueron necesarios solo dos pasos de cromatografía (Capto S, Capto Q) para obtener el eluato proteico evaluado. Lo anterior se debe a que la separación cromatográfica depende de interacciones derivadas de la solubilidad, carga, adsorción superficial y velocidad de elución del soluto, así como de la longitud y tipo de columna empleada o del tiempo de retención conferido por la misma, lo cual induce variabilidad en el número de cromatografías requeridas para purificar una muestra, en función además de la naturaleza del soluto, el tipo de solvente empleado y el origen de la muestra tratada. Con base en todo lo anterior, señalo que fijar un valor en esta característica se constituiría en una limitación injustificada del alcance de la invención, dejando por fuera del alcance de la invención realizaciones que comparten el mismo concepto inventivo.

Adicionalmente, el Examinador señala que la utilización del término “*por qué*” es incorrecto y sugiere emplear la conjunción causal “*porque*” en las reivindicaciones.

Sobre este particular, deseo llamar la atención del Examinador sobre las enseñanzas de la Real Academia de la Lengua¹, en donde se especifica que el uso de la preposición “*por*” y la conjunción subordinante “*que*”, se emplea con verbos “*que rigen un complemento introducido por la preposición por y llevan además una oración subordinada introducida por la conjunción que*”, como es el caso de los verbos “*optar por*”, “*preocuparse por*” y “*caracterizado por*”, como se emplea en el Capítulo Reivindicatorio modificado adjunto. Con base en lo anterior, amablemente solicito al Examinador tener como superada la objeción arriba detallada, considerando que la conjunción “*porque*” indica una relación de causalidad lo cual es impreciso teniendo en cuenta que la materia reclamada no se caracteriza por una causa, sino por [características adicionales] que la definen.

En conclusión, 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.

¹ <http://www.rae.es/consultas/porque-porque-por-que-por-que>

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador indica que los siguientes documentos son relevantes para la patentabilidad de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	Art. 2	<i>“Alternative antibody Fab' fragment PEGylation strategies: combination of strong reducing agents, disruption of the interchain disulphide bond and disulphide engineering”²</i>	01 de mayo de 2007
D4	WO2007003898	<i>“Process for attaching effector molecules to proteins”³</i>	11 de enero de 2007

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador objeta la altura inventiva del método reclamado en el presente Capítulo Reivindicatorio, tomando en consideración las enseñanzas de los documentos D3 y D4.

Particularmente, el Examinador señala el documento D4 como el arte previo más cercano a la invención, teniendo en cuenta que este divulga un método para unir selectivamente una o más moléculas efectoras a una o más cisteínas en una proteína, en donde se emplea un paso de activación de las cisteínas empleadas mediante diafiltración en presencia de un agente reductor de monotiol o multi-tiol, tal como glutatona, el cual no forma enlaces disulfuro intramoleculares.

El Examinador señala que la única diferencia entre dicho documento y la presente invención, consiste en que en dicho documento se requiere obtener un fragmento Fab’ purificado, para después llevar a cabo una etapa de activación de las cisteínas presentes en el Fab’, mientras que el método de la presente solicitud no emplea dicha etapa. Adicionalmente, el Examinador señala que no hay un efecto técnico asociado a dichas diferencias y argumenta que el método de la presente solicitud no está definido adecuadamente.

² Humphreys, D. P., Heywood, S. P., Henry, A., Ait-Lhadj, L., Antoniow, P., Palframan, R., ... & West, S. (2007). Alternative antibody Fab’ fragment PEGylation strategies: combination of strong reducing agents, disruption of the interchain disulphide bond and disulphide engineering. Protein Engineering, Design & Selection, 20(5), 227-234.

³ <https://patents.google.com/patent/WO2007003898A1/en?q=WO2007003898>

En primer lugar, deseo hacer hincapié en que la Solicitante no está en obligación de definir características técnicas adicionales que puedan restringir la materia reclamada de manera injustificada, como lo indica el Examinador, sino solo aquellas características que distingan la invención del arte previo, como lo evidenciaré a continuación.

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 esta razón, las etapas de reducción comúnmente empleadas en la técnica, y particularmente en el documento citado, requieren que la etapa de reducción sea llevada a cabo únicamente después de que la proteína es purificada, a fin de evitar que componentes no deseados de la mezcla reaccionen con el fragmento obtenido en el ambiente reductor al cual es sometido el mismo, a fin de garantizar la presencia de un grupo tiol libre en la cisteína que se acoplará al conjugado.

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 reductor 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).

Lo anterior permite que al final de la etapa de purificación se obtenga una molécula lista para ser empleada en reacciones subsecuentes de acoplamiento, gracias a que el ambiente reductor proporcionado por el agente reductor definido en las concentraciones estipuladas en el Capítulo Reivindicatorio modificado, promueve que el fragmento purificado mantenga residuos de tiol libres dispuestos a reaccionar, garantizando así el

mantenimiento de un sitio disponible para el acoplamiento con PEG inmediatamente después del proceso de purificación. En consecuencia, no es necesario emplear un paso adicional a fin de garantizar la presencia de un grupo tiol reactivo, debido a que el estricto ambiente reductor empleado en la etapa de purificación promueve la formación de grupos tiol libres en las cisteínas del fragmento obtenido y su vez evita la reacción de las cisteínas intercatenarias que deben permanecer en sus enlaces disulfuro nativos a fin de mantener la estructura del anticuerpo.

Contrario a lo señalado por el Examinador, considero que el método aquí reclamado si confiere un efecto técnico palpable derivado de la eliminación de la etapa de reducción y activación de cisteínas posterior a la etapa de purificación, comúnmente empleada en la técnica. Lo anterior reduce los tiempos y costos de manufactura de la proteína de interés a escala industrial, teniendo en cuenta que como lo evidencia el documento D4, el proceso de activación de cisteínas toma varias horas. Por el contrario, en la presente invención dicho proceso es incorporado a la etapa de purificación, sin requerir tiempos y costos adicionales asociados para obtener un fragmento purificado listo para ser empleada en reacciones de acoplamiento. Dicho efecto técnico resulta de gran beneficio en el contexto de manufactura de proteínas a gran escala, proveyendo una disminución en el tiempo y dinero empleado, así como en las pérdidas del producto asociadas a su procesamiento.

Particularmente, la presente invención provee eficiencias comparables con las obtenidas por otros métodos de manufactura conocidos en la técnica, que hacen uso de un paso adicional de reducción y activación de cisteínas. Lo anterior se puede evidenciar en el Ejemplo 2 de esta solicitud, en donde se obtiene una eficiencia de PEGilación de 78.1% empleando el método de la presente invención, frente a una eficiencia del 77.4% realizando el método divulgado en D4 (Ejemplo 5) en donde se practica una etapa de reducción de cisteínas posterior a la purificación del fragmento. De esta manera, la presente invención provee eficiencias comparables con las obtenidas en el arte previo, sin requerir de una etapa adicional posterior a la purificación del fragmento, para que este pueda ser acoplado a la PEGilado.

Por otro lado, el Examinador señala que D3 divulga un método para la producción de anticuerpos acoplados a PEG en vista de cuyas enseñanzas el objeto de la presente invención resultaría obvio.

En relación con lo anterior, señalo que D3 no subsana las deficiencias de D4 respecto de la presente invención. Concretamente, D3 se centra en analizar el impacto en la estabilidad termal y química de las diferentes especies generadas a partir de un proceso de PEGilación en distintas posiciones de un fragmento Fab'. Si bien dicho documento revela un proceso de manufactura de proteínas, éste no discute alternativas para optimizar el mismo y no brinda enseñanzas suficientes para guiar a una persona versada en la materia a elucidar un método de manufactura que permita producir fragmentos de unión a antígeno sin la necesidad de practicar una etapa adicional de reducción y activación de cisteínas de manera previa al acoplamiento con otras moléculas como PEG. Por el contrario, dicho documento afirma:

"La activación reductiva se requiere antes de la PEGilación porque la cisteína diana puede ser cubierta con pequeñas moléculas reactivas con tiol durante la fermentación/purificación". (D3, pág. 227, col. derecha, tercer párrafo),

Es decir, las enseñanzas de dicho documento ya sea por separado o en combinación con lo divulgado en D4, no permiten concluir a la persona normalmente versada en la materia que sea posible prescindir de una etapa comúnmente practicada en la técnica, mediante la incorporación de un ambiente reductivo durante las etapas de purificación del fragmento obtenido, en vez de realizarlo en una etapa adicional, sin alterar además la eficiencia de obtención de los fragmentos de interés.

Con base en todo lo anterior, enfatizo que las enseñanzas del arte previo no son suficientes para inferir de manera obvia la materia reclamada en la presente solicitud, toda vez que lo divulgado en D3 o en D4, ya sea por separado o en conjunto, no sugiere que al agregar el agente reductor durante todo el flujo de purificación se pueda obtener un fragmento Fab' con una conformación de cisteínas activas que permita una reacción inmediata con PEG, sin requerir etapas adicionales de activación y sin alterar la conformación de la molécula; lo cual se realiza empleando un paso menos que los

métodos comúnmente empleados en la técnica, haciendo el método de la presente solicitud más rentable y costo efectivo.

V. 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. De manera subsidiaria, y en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un tercer 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.

VI. 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 reunión.

VII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 8 reivindicaciones.
2. Recibo de 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