

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

Señor(a)
BIOLOGICAL E LIMITED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“UN MÉTODO MEJORADO PARA LA PRODUCCIÓN DE NIVEL ALTO DE CRM”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/IN2018/050235.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de abril de 2018.

PRIORIDAD: IN 201741014335 22 de abril de 2017.

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. 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 15 del radicado N° NC2019/0011643 del 21 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método para producir CRM₁₉₇ con alto rendimiento.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para la producción de CRM₁₉₇ con alto rendimiento utilizando la cepa diseñada de *Corynebacterium diphteria* que tiene el número de copias incrementado del gen CRM₁₉₇.

2. De la solicitud de patente

2.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0011643 el 21 de octubre de 2019, tituló la invención como: “UN MÉTODO MEJORADO PARA LA PRODUCCIÓN DE NIVEL ALTO DE CRM”. Este título comprende la expresión subjetiva “MEJORADO” y menciona de manera general la proteína “CRM”, por lo cual se sugiere el título siguiente: “UN MÉTODO PARA LA PRODUCCIÓN DE NIVEL ALTO DE CRM₁₉₇”.

2.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)



Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

El capítulo descriptivo no es claro porque menciona *“Corynebacterium diphtheria” en lugar de “Corynebacterium diphtheriae”*. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.

La reivindicación 1 no es clara porque no define de manera clara las etapas técnicas del método. Se recuerda al solicitante, que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente e incluir todas las características técnicas esenciales que permitan definir el alcance de la invención y diferenciarlo de forma inequívoca del estado de la técnica. Se sugiere incluir en el método la serie de etapas y las condiciones técnicas esenciales como son: la cepa y modificación genética específica, los aminoácidos y sus proporciones. Asimismo, la proporción de glucosa y nutrientes y, mencionar que el medio es no desferrado.

Las reivindicaciones 1, 11 y 12 no son concisas ni claras porque reclaman en más de una reivindicación independiente *“Un método mejorado para la producción de CRM197”*. Se recuerda al solicitante que, es recomendable definir una sola reivindicación independiente por producto. Adicionalmente, no son claras porque reclaman un método *“mejorado”* que no corresponde a una característica técnica y se refiere a una ventaja del método. Se sugiere eliminar esta expresión de las reivindicaciones.

Las reivindicaciones 1 y 12 no tienen sustento porque mencionan *“más de 10 aminoácidos”*, sin embargo, no se evidencia que con cualquier combinación de más de 10 aminoácidos se obtenga el efecto técnico deseado. Adicionalmente, de manera explícita en el capítulo descriptivo se menciona que, *“el uso de tirosina y asparagina da como resultado un decremento en el rendimiento total de CRM197 y por lo tanto estos aminoácidos no son parte de la invención”* (Pág. 8, línea [21-23]). Se sugiere mencionar los aminoácidos de la reivindicación 4 en la reivindicación independiente 1.

Las reivindicaciones 3, 11 y 12 no son claras porque se refieren a *“se basa en el modelo de flujo metabólico”* y *“basados en el modelo de flujo metabólico”*, lo cual es ambiguo y no describe las etapas y condiciones técnicas para el suplemento de nutrientes. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 4 no es clara porque menciona los aminoácidos *“valina”* e *“isoleucina”*, los cuales en el capítulo descriptivo se le atribuye tanto efecto positivo como negativo en la síntesis de CRM197. Adicionalmente, en la reivindicación se reclama el aminoácido *“valina”* y en la descripción se menciona que, éste tiene un efecto negativo en la síntesis de CRM197. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

Las reivindicaciones 5 y 12 no son claras porque la expresión *“aproximadamente”* es imprecisa y no define de forma clara la cantidad empleada. Se sugiere definir un valor o rango concreto, de acuerdo con lo desarrollado en el capítulo descriptivo.

La reivindicación 6 no es clara porque menciona *“menos de aproximadamente 1g/L”* para referirse a la cantidad de fenilalanina y arginina, lo que es impreciso y no define de manera clara la cantidad de estos aminoácidos empleada en el cultivo. Se sugiere definir los valores específicos para estos dos aminoácidos, que de acuerdo con la tabla I del capítulo descriptivo, son 0.5 g/L para la fenilalanina y 0.1 g/L para la arginina. Adicionalmente, no es clara porque menciona *“y otros aminoácidos”*, considerando que la reivindicación de la que depende tampoco define cuáles son los aminoácidos empleados. Se sugiere realizar las modificaciones y aclaraciones correspondientes.



Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

La reivindicación 14 no tiene sustento porque en el capítulo descriptivo no se evidencian pruebas técnicas asociadas al rendimiento de CRM197 que sea superior a 1g/L, 1.5 g/L, 2 g/L, 2.5 g/L, 3 g/L, 3.5 g/L, 4 g/L, 4.5 g/L, 5 g/L. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes.

La reivindicación 15 no es clara y no tiene sustento porque se reclama un método para fabricar una vacuna de conjugado por la obtención del producto (la proteína CRM197) obtenido por el método de la invención. Se recuerda al solicitante que, los métodos se caracterizan por sus etapas y condiciones técnicas esenciales. Adicionalmente, no se evidencia el desarrollo ni pruebas técnicas asociadas un método para fabricar una vacuna de conjugado ni que comprenda conjugar polisacáridos de *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* con CRM197. Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

2.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). Toda vez que:

- No se evidencia el desarrollo de un método para la producción de CRM197 que comprenda cualquier combinación de “más de 10 aminoácidos”. Cabe aclarar que, en el ejemplo 4, tabla I, se mencionan los siguientes aminoácidos con proporciones específicas, alanina, arginina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, valina. Adicionalmente, la expresión “más de 10 aminoácidos” es incoherente con la descripción porque ésta misma menciona que, “el uso de tirosina y asparagina da como resultado un decremento en el rendimiento total de CRM197 y por lo tanto estos aminoácidos no son parte de la invención”.
- No se evidencian pruebas técnicas que se asocien al rendimiento de CRM197 que sea superior a 1g/L, 1.5 g/L, 2 g/L, 2.5 g/L, 3 g/L, 3.5 g/L, 4 g/L, 4.5 g/L, 5 g/L.
- No se evidencia el desarrollo de un método para fabricar una vacuna de conjugado que comprende conjugar polisacáridos de *Salmonella typhi*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* con CRM197.

Asimismo, el capítulo descriptivo no es claro porque:

- Les atribuye a los aminoácidos “valina” e “isoleucina” tanto efecto positivo como negativo en la síntesis de CRM197 (Pág. 8, línea [12-21]).
- En algunos apartados de la descripción, se refiere a la bacteria como “*Corynebacterium diphtheria*” o “*Corynebacterium diphtheriae*” en lugar de “*Corynebacterium diphtheriae*”.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 22 de abril de 2017 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
------	-----------	--------	----------------------



Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

D1	WO2013/068568	“Fermentation media free of animal-derived components for production of diphtheria toxoids suitable for human vaccine use”	16 de mayo de 2013
D2	EP0616034	“Plasmid for production of CRM protein and diphtheria toxin”	20 de octubre de 2004
D3	WO2005/056773	“Production of diphtheria toxin”	23 de junio de 2005

El documento D1¹ divulga métodos para la fabricación de una composición de vacuna humana que comprende proteína de la toxina diftérica CRM197 y polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* (Reivs. 1, 13, Págs. 26, línea [19], 27, línea [16-19]).

El documento D2² divulga un método para producir proteína CRM197 (Reiv. 1 y 3) Asimismo, este documento menciona la cepa C7 de *Corynebacterium diphteria* y métodos para transformación de *Corynebacterium diphteria* C7 con plásmido de expresión de proteínas CRM para incrementar la síntesis de copias de CRM (Párrs. [0005], [0008], [0013], Ejms. 1 y 2, Tabla 1).

El documento D3³ divulga un método para la producción de proteína de la toxina diftérica que comprende cultivar la cepa en medio de fermentación que comprende más de 10 aminoácidos y donde el medio está libre de componentes derivados de animales (Resumen, Reivs. 1, 13, tabla 6).

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

4.1. Novedad (Art. 16 Decisión 486)

La reivindicación 15 consiste en: “Un método para fabricar una vacuna de conjugado que comprende: (...)” (Radicado N° NC2019/0011643 del 21 de octubre de 2019).

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

Características esenciales	D1
Un método para fabricar una vacuna de conjugado que comprende:	Un método para fabricar una vacuna de conjugado que comprende (Reiv. 13, Reiv. 1, Pág. 26, línea [19])
Conjugar polisacáridos de <i>Salmonella typhi</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> con CRM 197	Conjugar polisacáridos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i> con CRM 197 (Pág. 27, línea [16-19])

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

4.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método mejorado para la producción de CRM197 con alto rendimiento utilizado cepa diseñada de *Corynebacterium diphteria* que tiene el

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/07/9d/6e/d5bd3fb7ebfcd/WO2013068568A1.pdf>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/2e/4f/2b/2d702e9ff7e7bd/EP0616034B1.pdf>
³<https://patentimages.storage.googleapis.com/35/99/06/867fdb67975c6/WO2005056773A1.pdf>

Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

número de copias incrementado del gen CRM₁₉₇ caracterizado porque (...)” (Radicado N° NC2019/0011643 del 21 de octubre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Un método mejorado para la producción de CRM197 caracterizado porque comprende	Método para la producción de CRM197 (Reivs. 1 y 3).	Método para la producción de proteína de la toxina diftérica caracterizado porque comprende (Reiv. 13).
cultivar la cepa en medios de fermentación que comprenden más de 10 aminoácidos y	No menciona	Cultivar la cepa en medio de fermentación que comprende más de 10 aminoácidos (Reiv 1, tabla 6) y
están libres de componentes derivados de animales		Donde el medio está libre de componentes derivados de animales (Reiv. 1).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un método para la producción de proteína CRM197 (Reiv. 1), este documento también divulga métodos para clonación del gen CMR197 en plásmido de expresión y transformación de *Corynebacterium diphteria* C7 para incrementar la síntesis de copias de CRM197 (Párrs. [0005], [0008], [0013], Ejms. 1 y 2, Tabla 1, Reiv. 3).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado de D2 consiste en que el medio comprende más de 10 aminoácidos y está libre de componentes derivados de animales.

No se evidencia un efecto asociado a la diferencia. Toda vez que, la reivindicación no especifica los componentes en el medio de fermentación y sus proporciones, por lo que, no es posible asociar efecto técnico a la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D2 con el fin de obtener método alternativo?

Sin embargo, el incluir en el medio más de 10 aminoácidos y un medio libre de componentes derivados de animales para obtener el método, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a un método para la producción de proteína diftérica que comprende cultivar la cepa de *Corynebacterium diphteriae* en un medio de fermentación que comprende más de 10 aminoácidos, específicamente: L-ácido aspártico, L. ácido glutámico, L-asparagina, L-serina, L-glutamina, L-histidina, L-glicina, L-treonina, L-arginina, L-valina, L-triptófano, L-fenilalanina, L-isoleucina, L-leucina, L-lisina-HCl, L-prolina, β-alanina, L-tirosina y L-metionina (Tabla 6) y donde el medio es libre de componentes derivados de animales (Reivs. 1, 13).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir más de 10 aminoácidos y un medio de fermentación libre de componentes derivados de animales del documento D3 en el método de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 10, 13 y 14 y las independientes 11 y 12 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

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

Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013/068568	15	Novedad
D2	EP0616034	1 a 14	Nivel Inventivo
D3	WO2005/056773	1 a 14	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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011643		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/IN2018/050235		19 de abril de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
22/04/2017				X					
Solicitante									
BIOLOGICAL E LIMITED									
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 15					
Palabras clave utilizadas				Method, process, CRM197, Diphtheria, toxin, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , conjugate, vaccine					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C07K 14/34, A61K 39/05, A61K 39/385				
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⁾		
Patbase	US2008193475	14/08/2008	-	-			A		
	IN01959MU2014	01/01/2016	-	-			A		
	US2008305127	11/12/2008	-	-			A		
	WO2016055957	14/04/2016	-	-			A		
	CN102766647	07/11/2012	-	-			A		
	US5614382	25/03/1997	-	-			A		
	CN103627758	12/03/2014	-	-			A		
ISA	EP0616034	21/09/1994	1 a 14	Resumen, Reiv. 1, Reiv. 3, Párrs. [0005], [0008], [0013], Ejms. 1 y 2, Tabla 1			Y		
	WO2013/068568	16/05/2013	15	Resumen, Reivs. 1, 13, Págs. 26, línea [19], 27, línea [16-19]			X		
	WO2015/134402	11/09/2015	1 a 14	Resumen, Reiv. 1, 13, Tabla 6			Y		
	WO2011/123139	06/10/2011	-	-			A		
	US2004/087020	06/05/2004	-	-			A		
(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 “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.									

Oficio N° 12231 de 2 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011643

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.	“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: 17/06/2021	
Examinador: Molkary Andrea López De La Torre	