

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

Señor(a)
UNIVERCELLS S.A.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO Y KIT DE PURIFICACIÓN DE PROTEÍNAS”**
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/058365
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 30 de marzo de 2018.
PRIORIDAD: BE BE2017/5211 30 de marzo 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 23 del radicado N° NC2019/0011205 del 8 de octubre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar metodologías para la purificación de proteínas y la inactivación vírica con mejores rendimientos, menores tiempos de producción y disminución de costos del producto final.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés, en donde el método comprende: (a) poner en contacto la alimentación con partículas o medios cargados negativamente, (b) acondicionar las partículas o medios de manera que su pH sea ácido durante un tiempo suficiente después del contacto para inactivar uno o más virus presentes en dicha alimentación, y (c) eluir dicha proteína de interés a partir de dicho dispositivo de separación.

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación no es clara porque no define un método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés en términos de sus características técnicas esenciales, es decir mencionando una serie de etapas y condiciones específicas que le permitan a la persona normalmente versada en la materia la implementación de dicho método. En este sentido, no se mencionan las siguientes características: (i) antes del paso (a), el pH de dicha alimentación se ajusta de manera que se encuentre por debajo del punto isoeléctrico (pI) de dicha proteína de interés y se acondiciona de manera que la conductividad de dicha alimentación sea de aproximadamente 25 mS/cm. En particular se acondiciona para que su conductividad sea como máximo de 15



Oficio N° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

mS/cm y su pH sea como mínimo 3; (ii) las partículas o los medios en el paso (b) se acondicionan durante al menos 1 minuto, antes de poner en contacto la alimentación con dichas partículas o dichos medios, de manera que su conductividad sea de por lo menos 5 mS/cm y su pH sea de 5 a 8, con lo cual se eluye la proteína de interés. (iii) la elución de dicha proteína en la etapa (c) se produce a un pH de 3 a 9 o de 5 a 8 con una conductividad de por lo menos 0,1 mS/cm; (iv) el pH durante la inactivación vírica se mantiene durante al menos 1 min y como máximo 4 horas, o por lo menos 45 min y como máximo 60 minutos. Además, se acondicionan las partículas o los medios durante la inactivación vírica de manera que el pH sea de al menos 2,5 y como máximo 4,3, al menos 3 y como máximo 4, al menos 3,2 y como máximo 3,9, al menos 3,6 y como máximo 3,8; (v) la alimentación es un cultivo celular; (vi) la alimentación se clarifica con un compuesto electropositivo seleccionado del grupo que comprende un polisacárido electropositivo, un polímero electropositivo, quitosano, un derivado de quitosano, un polímero sintético, cloruro de polidialil dimetilamonio (pDADMAC), un tensioactivo catiónico o cualquier combinación de los mismos; y (vii) la proteína de interés puede ser un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un derivado de anticuerpo, una proteína de fusión u otra proteína recombinante. Se le recuerda al solicitante que, la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del método reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir las características técnicas esenciales descritas en las reivindicaciones dependientes en la reivindicación independiente.

- La reivindicación 1 no es clara porque define un método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés empleando lenguaje ambiguo para definir sus etapas, dado que se mencionan los términos “acondicionar”, “durante un tiempo suficiente”, “eluir dicha proteína”, “alimentación de partículas”, lo cual no permite establecer las condiciones experimentales puntuales en que se llevan a cabo dichos pasos del procedimiento. Se le sugiere al solicitante, realizar las aclaraciones que considere pertinentes.
- La reivindicación 23 no es clara ni presenta sustento en el capítulo descriptivo, debido a que no se define un “kit” en términos de características esenciales, es decir indicando una combinación de componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) con propiedades distintas, dirigidas a un único propósito o efecto técnico. Cabe resaltar que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, entre los componentes, es necesaria para el propósito final. En este sentido el indicar que el kit se caracteriza porque comprende: *“por lo menos una partícula o un medio de separación que comprende partículas o medios cargados negativamente, soluciones adecuadas para acondicionar las partículas o los medios de separación y/o la alimentación como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 del método y por lo menos un documento que comprende instrucciones para el usuario”*, no demuestra ningún tipo de asociación de componentes que interactúen de manera directa para generar un efecto técnico específico, sino por el contrario se evidencia la funcionalidad de cada componente de manera individual. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes.



Oficio N° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

- Las reivindicaciones 3, 7 a 13, 15, 18 y 23 no son claras porque los términos “al menos”, “por lo menos”, “opcionalmente” y “uno o más” son imprecisos. Se sugiere sustituirlos por un término preciso o un rango concreto.

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

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla). En este sentido el capítulo descriptivo, no demuestra que el método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés sea aplicable para purificar cualquier proteína de interés presente en cualquier alimentación bajo cualquier condición de preparación de: (i) las partículas o lo medios cargados negativamente; (ii) la alimentación; y (iii) la elución de la proteína de interés. En este punto, se le aclara el solicitante, que la presente solicitud únicamente presenta metodologías para la purificación de anticuerpos monoclonales IgG1 e inactivación del virus de roedores a partir de una alimentación de cultivo de células CHO (Ejemplo 1) y para la purificación de anticuerpos monoclonales IgG1 e inactivación vírica a partir de una alimentación de cultivo de células CHO (Ejemplo 2), las cuales tienen condiciones específicas de pH y conductividad para acondicionar la alimentación, las partículas o lo medios cargados negativamente y, en consecuencia, eluir la proteína de interés.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 30 de marzo de 2017 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2009/058812	“Antibody purification by cation exchange chromatography”	7 de mayo de 2009

El documento D1¹ divulga un método para purificar un anticuerpo mediante cromatografía de intercambio catiónico, en el que se usa una etapa de lavado con pH alto para eliminar los contaminantes, antes de eluir el anticuerpo deseado usando un tampón de elución con conductividad aumentada (Resumen).

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

4.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés que comprende las etapas de: (a) poner en contacto la alimentación con partículas o medios cargados negativamente, (b) acondicionar las partículas o los medios de manera que su pH sea ácido durante un tiempo suficiente después del contacto para inactivar uno o más virus presentes en dicha alimentación, y (c) eluir dicha proteína de interés a partir de dichas partículas o dichos medios” (Radicado N° NC2019/0011205 del 8 de octubre de 2019).

¹<https://patents.google.com/patent/WO2009058812A1/en?q=WO2009058812>

Oficio N° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

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

Características esenciales	D1
Método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés que comprende:	Un método para purificar un anticuerpo a partir de una composición que comprende el anticuerpo y al menos un contaminante, cuyo método comprende (Pág. 38, Reiv. 1). La cromatografía de intercambio catiónico se utiliza para reducir los niveles de posibles virus (Pág. 31, línea 36 y 37 – Pág. 32, línea 1).
(a) poner en contacto la alimentación con partículas o medios cargados negativamente.	(a) cargar la composición sobre un material de intercambio catiónico en el que la composición tiene un primer pH (Pág. 38, Reiv. 1).
(b) acondicionar las partículas o los medios de manera que su pH sea ácido durante un tiempo suficiente después del contacto para inactivar uno o más virus presentes en dicha alimentación.	(b) lavar el material de intercambio catiónico con un primer tampón de lavado a un pH que es mayor que el de la composición en (a), en el que el pH del primer tampón de lavado es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 9,0 (Pág. 38, Reiv. 1). (c) lavar el material de intercambio catiónico con un segundo tampón de lavado a un pH que es menor que el del primer tampón de lavado (Pág. 38, Reiv. 1).
(c) eluir dicha proteína de interés a partir de dichas partículas o dichos medios.	(d) eluir el anticuerpo del material de intercambio catiónico con un tampón de elución a una conductividad que es sustancialmente mayor que la del segundo tampón de lavado (Pág. 38, Reiv. 1).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método para combinar inactivación y purificación vírica de una alimentación que contiene una proteína de interés de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que divulga un método para purificar un anticuerpo a partir de una composición que comprende dicho anticuerpo y al menos un contaminante, el método comprende las etapas secuenciales de: (a) cargar la composición sobre un material de intercambio catiónico en el que la composición tiene un primer pH; (b) lavar el material de intercambio catiónico con un primer tampón de lavado a un pH que es mayor que el de la composición en (a), en el que el pH del primer tampón de lavado es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 9,0; (c) lavar el material de intercambio catiónico con un segundo tampón de lavado a un pH que es menor que el del primer tampón de lavado; y (d) eluir el anticuerpo del material de intercambio catiónico con un tampón de elución a una conductividad que es sustancialmente mayor que la del segundo tampón de lavado. En realizaciones particulares se indica que el anticuerpo se une a CD20 humano, como rituximab, o se une al factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), como bevacizumab (Pág. 3, líneas 27 a 36 – Pág. 4, líneas 1 a 14 - Pág. 38, Reiv. 1 a 4). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Adicionalmente, el documento D1 menciona que en el método para purificar un anticuerpo el pH de la composición en (a) es de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0, el pH del primer tampón de lavado es de aproximadamente 6,8 a aproximadamente 8,0, el pH del segundo tampón de lavado es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0, y el pH del tampón de elución es de aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0 y la conductividad del tampón de elución es de aproximadamente 10 mS/cm a aproximadamente 100 mS/cm (Pág. 38, Reiv. 5 y 6). También se indica en realizaciones preferidas que el rango de pH del tampón se encuentra entre 4.5 - 5.5 con un rango de conductividad de entre 2.5 - 5.5 mS/cm, mientras que el rango de pH de elución se encuentra entre 5.3 - 5.7 con un rango de conductividad de entre 13.4 a 17.2 mS/cm (Pág. 33, Tabla 2). Finalmente, se indica que la composición de anticuerpo puede

Oficio N° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

obtenerse directamente de una célula huésped u organismo que produce el anticuerpo (por ejemplo, la composición puede comprender fluido de un cultivo celular recolectado) (Pág. 6, líneas 7 a 13 - Pág. 40, Reiv. 16).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 7, 9, 10, 12 a 16 y 20 a 23 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5. 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	WO2009/058812	1 a 7, 9, 10, 12 a 16 y 20 a 23	Novedad

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° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0011205		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/058365		30 de marzo de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
30/03/2017				X					
Solicitante									
UNIVERCELLS S.A.									
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 23
Palabras clave utilizadas	Protein purification method, virus inactivation, purification of a feed, negatively charged particles.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 1/18, 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	CONC2018/0010286	26/09/2018	-	-	A
	CONC2018/0009057	28/08/2018	-	-	A
ISA/EPO/BE	WO2009058812	07/05/2009	1 a 7, 9, 10, 12 a 16 y 20 a 23	Pág. 3, líneas 27 a 36 – Pág. 4, líneas 1 a 14 - Pág. 6, líneas 7 a 13 - Pág. 33, Tabla 2 - Pág. 38, Reiv. 1 a 6 - Pág. 40, Reiv. 16.	X
	EP0893450	27/01/1999	-	-	A
	Valdes R. <i>et al.</i> , 2002.	03/07/2002	-	-	A
	Bolton G. R. <i>et al.</i> , 2015.	01/03/2015	-	-	A
Patbase	US5177194	05/01/1193	-	-	A
	US2006257972	16/11/2006	-	-	A
	US2010190210	29/07/2010	-	-	A
	US2013317198	28/11/2013	-	-	A
	US2012264920	18/10/2012	-	-	A
	US2015064769	05/03/2015	-	-	A
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Valdes R. <i>et al.</i> , 2002. hromatographic removal combined with heat, acid and chaotropic inactivation of four model viruses. Journal of Biotechnology, 20020703 Elsevier, Amsterdam NL. Vol: 96, Nr: 3, Page(s): 251 – 258. Bolton G. R. <i>et al.</i> , 2015. Inactivation of viruses using novel protein A wash buffers. Biotechnology Progress, 20150301 American Chemical Society. Vol: 31, Nr: 2, Page(s): 406 – 413.			
⁽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.			“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		

Oficio N° 12802 de 10 de agosto de 2021

Ref. Expediente N° NC2019/0011205

“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.	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: 01/07/2021	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	

.