

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.,

Abogada LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

ASUNTO Radicación 09-127790
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio
 Folios 009

13094

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐
 Vía Nacional ☐
 Vía PCT (Fase Nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/US2008/060926
 Fecha de Presentación Internacional 18 Abril 2008

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 100 a 211	10/Noviembre/2009
Reivindicaciones:	Folios 212 a 225	10/Noviembre/2009
Dibujos:	Folios 227 a 232	10/Noviembre/2009
Prioridad:	US 60 925 228	18/Abril/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Prevención y Tratamiento de Angiopatía Amiloide Cerebral"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar métodos para tratar y prevenir CAA (Angiopatía amiloide cerebral).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos de tratamiento y prevención de CAA que comprenden la administración de un anticuerpo específico para la región N-terminal de A β (péptido β -amiloide), así como kits que lo contienen.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 39/00; C 07 K 16/00; G 01 N 33/53.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de las reivindicaciones 1 a 30, 32 a 63 y 69 a 106 que hace referencia a un método de tratamiento o de prevención no es patentable de acuerdo con el Art citado.

Se aclara al solicitante que a pesar de que la materia reivindicada en las cláusulas 1 a 30, 32 a 63 y 69 a 106 no es patentable, se divulga en el estado de la técnica en los documentos D1, D2, D3 y D4 el uso de un anticuerpo específico para la región N-terminal de Aβ en el tratamiento de angiopatía amiloide cerebral (CAA).

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US2002094335	Vaccine for the prevention and treatment of alzheimer's and amyloid related diseases	18/Julio/2002
D2	US2007021454	Spiropiperidine beta-secretase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease	25/Enero/2007
D3	US6787637	N-Terminal amyloid-β antibodies	07/Septiembre/2004
D4	Prada CM et al. The Journal of Neuroscience. 2007;27(8):1973-80	Antibody-mediated clearance of amyloid-beta peptide from cerebral amyloid angiopathy revealed by quantitative in vivo imaging	21/Febrero/2007

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=1&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20020718&CC=US&NR=2002094335A1&KC=A1 divulga un método para tratar CAA que comprende la administración a un paciente de un agente en un régimen efectivo (Pág. 2, párrafos 0017, 0019; pág. 3, párrafo 0027), donde dicho agente es un anticuerpo (Pág. 5, párrafo 0037) específico para la región N-terminal de Aβ, que se enlace por ejemplo dentro de los residuos 1-5 de Aβ (Pág. 6, párrafo 0068; pág. 11, párrafo 0126). El anticuerpo puede ser humano o quimérico (Pág. 6, párrafo 0069). El agente también puede ser un fragmento de Aβ (Pág. 11, párrafo 0126), donde el fragmento empieza en el residuo 1 de Aβ y termina entre los residuos 5 a 10 de Aβ (Pág. 3, párrafo 0026; pág. 15, párrafo 0174). El fragmento de la invención se administra con un adyuvante farmacéuticamente aceptable ya que está unido a un portador que ayuda a inducir la producción de anticuerpos como CD3, toxina tetánica, etc. (Pág. 2, párrafo 0022). La administración puede ser intravenosa o subcutánea y el método puede comprender la administración de un segundo agente efectivo para tratar CAA (Pág. 2, párrafo 0019; pág. 13, párrafo 0146)

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20070125&CC=US&NR=2007021454A1&KC=A1 divulga un método para tratar CAA que comprende la administración a un paciente (Pág. 21, párrafo 0445) de una cantidad efectiva de un agente, donde el agente es un anticuerpo que se une específicamente a la región N-terminal de Aβ, como bapineuzumab (Pág. 21, párrafo 0448). Adicionalmente, D2 enseña que las composiciones que contienen los compuestos de la invención pueden presentarse en forma de un kit que comprende dos o más componentes, que pueden ser ingredientes activos o inactivos, portadores, diluyentes, y similares, junto con instrucciones para la preparación y/o uso (Pág. 23, párrafo 0467).

D3http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6787637B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20040907&DB=EPODOC&locale=en_EP divulga métodos para prevenir o tratar una enfermedad asociada con depósitos amiloides de Aβ a través de la administración de un anticuerpo que se une específicamente a la región N-terminal de Aβ (Columna 2, líneas 21-51). La dosis de administración de dicho anticuerpo es 0.01 a 5 mg/Kg y el régimen de administración puede ser semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, o cada 3 o 6 meses (Columna 27, líneas 4-15).

D4<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=J%20Neurosci.%202007%20Feb%2021%3B27%288%29%3A1973-80> divulga el uso de un anticuerpo (10D5) específico para la región N-terminal de Aβ para el tratamiento de angiopatía amiloide cerebral (CAA) y demuestra que no se observa hemorragia en las dosis usadas (Pág. 1974, columna 2, párrafo 7; pág. 1975, columnas 1 y 2, figura 1; pág. 1977, columna 1, párrafo 1; pág. 1978, columna 1, párrafo 5, figura 6; pág. 1979, columna 1) (Ver folios 388-391)

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 31 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 64 no es clara porque reclama un kit que comprende un frasco de vidrio que contiene una formulación, pero no se especifican los componentes de la composición o el principio activo que hace parte de ésta, lo cual dificulta definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se sugiere definir claramente los componentes individuales del kit.

Adicionalmente, la expresión "de para el tratamiento" y "a quien la formulación es administrada por CAA" restan claridad al pliego reivindicatorio. Se sugiere realizar la aclaración respectiva.

Las reivindicaciones 65 a 68 no son claras porque reclaman un kit que comprende un anticuerpo anti-A β humanizado, pero dicho anticuerpo no se define a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas. Se sugiere incluir las secuencias que caracterizan al anticuerpo. Por otra parte, la expresión "aproximadamente 0,5 a 3 mg/Kg" empleada en la reivindicación 65, hace referencia a una dosis de administración a un paciente y no a la cantidad de principio activo contenido en el recipiente. Se sugiere realizar la aclaración respectiva.

Las reivindicaciones 67 y 68 son redundantes con respecto al objeto reclamado en la reivindicación 66, debido a que comparten las características esenciales de la invención. Se aclara al solicitante que el uso del kit, bien sea en el tratamiento de CAA o en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, no es una característica técnica esencial y por lo tanto no modifica el objeto reclamado. Se sugiere eliminar las reivindicaciones 67 y 68 del pliego reivindicatorio.

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger. Se sugiere incluir las características esenciales del kit en la reivindicación 64 y modificar las reivindicaciones 65 a 68 de tal manera que sean dependientes de la reivindicación 64.

Descripción (Art 28 D 486)

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: "Listado de secuencias".

Las expresiones "término N de A β ", "A β de término N" (ver folios 122, 127, 184, etc.) son poco reconocidas en el campo técnico. Se sugiere definir las como "región N-terminal de A β ".

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad (Abril 18 de 2007) y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D3	US6787637	N-Terminal amyloid-β antibodies	07/Septiembre/2004

D3<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6787637B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20040907&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Columna 4, líneas 51-55) kits que comprenden un anticuerpo que se une específicamente a un epítopo dentro de los residuos 1-10 de Aβ. Los kits pueden contener una etiqueta que describa el uso del kit.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 64 consiste en un kit para el tratamiento de CAA caracterizado porque comprende:

- a) Un frasco de vidrio que contiene una formulación
- b) Instrucciones para monitorear un paciente a quien la formulación es administrada por CAA.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D3
Un kit para el tratamiento de CAA caracterizado porque comprende:	Un kit que comprende:
Un frasco de vidrio que contiene una formulación	Una formulación que contiene un anticuerpo que se une específicamente a un epítopo dentro de los residuos 1-10 de Aβ
Instrucciones para monitorear un paciente	Instrucciones de manejo

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 64 habían sido divulgadas previamente en D3, el cual enseña kits que contienen un anticuerpo que se une específicamente a un epítopo dentro de los residuos 1-10 de Aβ (Columna 4, líneas 51-55). Los kits contienen instrucciones para su uso (Columna 32, líneas 39-63). D3 enseña que para la administración parenteral, los agentes de la invención pueden presentarse como soluciones o suspensiones junto con un vehículo farmacéutico en un diluyente aceptable fisiológicamente. Los anticuerpos pueden administrarse en forma de una inyección de depósito o implante, por ejemplo una composición puede contener el anticuerpo monoclonal a una concentración de 5mg/mL formulado en una solución buffer acuosa que contiene L-histidina y NaCl (Columna 29, línea 52 a columna 30, línea 3)

En consecuencia, la reivindicación 64 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D3.

Las reivindicaciones dependientes 65 a 68 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 64, por lo cual se considera que no son nuevas.

Adicionalmente, se recuerda al solicitante que la solicitud de protección mediante

patente de un kit de partes sólo puede ser considerada cuando el centro de la invención es una combinación nueva de dos o más compuestos conocidos para una finalidad terapéutica específica y el producto será comercializado en forma de kit (denominado también como envase médico, estuche o empaque). Ya que el uso de un anticuerpo específico para la región N-terminal de A β en el tratamiento de angiopatía amiloide cerebral (CAA) ya había sido divulgado en D1, D2, D3 y D4, la generación de un kit de partes no se considera nuevo.

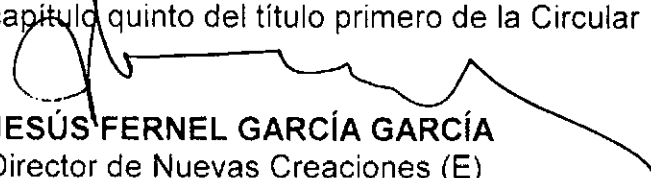
9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D3	US6787637	64-68	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, 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.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
 Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

27 JUL. 2012

Elaborado por: Mónica Alexandra Nova Manosalva
 Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón
 Aprobado por: Jesús Fernel García García 

Table 1. Decrease in the rate of CAA progression after treatment with anti-Aβ

Antibody	685	1005	P
Anti-Aβ			
Anti-Aβ (1005)	0.3 ± 0.2	0.9 ± 0.5	0.001
Anti-Aβ (685)	0.3 ± 0.2	0.8 ± 0.5	0.001
Anti-Aβ (1005 + 685)	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.001
Anti-Aβ (1005 + 685 + 1005)	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.001

The rate of CAA progression was significantly reduced in the anti-Aβ treated group compared with the control group. The rate of CAA progression was significantly reduced in the anti-Aβ treated group compared with the control group. The rate of CAA progression was significantly reduced in the anti-Aβ treated group compared with the control group.

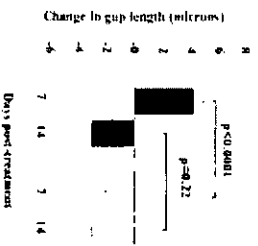


Figure 4. Significant decrease in the rate of CAA progression after treatment with anti-Aβ. The average change in gap length (microns) was significantly reduced in the anti-Aβ treated group compared with the control group. The rate of CAA progression was significantly reduced in the anti-Aβ treated group compared with the control group.

Figure 5. Change in CAA burden over time. The y-axis represents CAA burden (0 to 100) and the x-axis represents age in days (320 to 380). The graph shows a decrease in CAA burden over time for the anti-Aβ treated group compared with the control group.

Discussion

Although CAA is a well recognized pathological event with no previous history in AD, it has been difficult to study in large scale because of the lack of a specific biomarker in humans and limited results in animal models. The recent characterization of the genetics of Aβ deposition in Tg2576 provides us with a model to study and to study the underlying pathological changes in the progression of CAA but also the consequences on the progression of AD. The current study uses an anti-Aβ antibody to study the effect of CAA on the progression of AD.

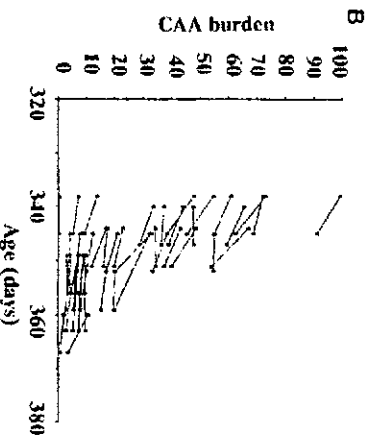
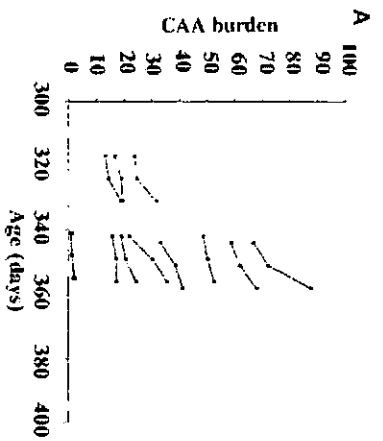


Figure 7. Change in CAA burden over time. The y-axis represents CAA burden (0 to 100) and the x-axis represents age in days (320 to 380). The graph shows a decrease in CAA burden over time for the anti-Aβ treated group compared with the control group.

Results presented here indicate that anti-Aβ treatment reduces the progression of CAA in a dose-dependent manner. The results suggest that the anti-Aβ treatment may be a potential therapeutic approach to reduce the progression of CAA in AD.

Our results demonstrate that, whereas plaques remain cleared after a single dose of antibody, the effect on CAA was short-lived. The fact that the effect of this protein of anti-Aβ treatment on CAA burden is different from the effect on plaque burden may be attributable to the intrinsic to vessel associated Aβ deposits, including differential stability or rates of replenishment (Aβ influenced by pathways of influx of Aβ from the brain (Weber et al., 1984)). Within the brain capillary, there are potential contributions to clearance from macrophages and astrocytes (cell types that are not present in the subarachnoid space).

The progression rate during the second week after single dose treatment was at a rate greater than control. It is likely that this is due to the fact that the CAA burden may be more rapidly replenished in the presence of high levels of amyloid Aβ when the clearance promoting effects of anti-Aβ antibody are diminishing. Future investigations will be required to determine whether this represents replenishment of CAA deposits in the presence of protein clearance (Aβ) or whether it is a result of a structural change in the vessel wall that results in a structural change in the vessel wall that results in a structural change in the vessel wall.

With continuous infusion of anti-Aβ antibody, the clearance of CAA was more robust and continued throughout the duration of the treatment. This indicates that the first 100 mg single dose treatment did not have limited efficacy but was only a portion of the CAA was susceptible to clearance. The results with longer treatment times would be required to determine whether all the CAA associated Aβ deposits would be cleared by this approach.

In contrast to previous studies that reported an increase in CAA-associated microhemorrhages in APP transgenic mice, mice that received passive anti-Aβ antibody (Peters et al., 2002; Taskiran et al., 2003) present here showing no change in microhemorrhages in APP transgenic mice. This may be due to the fact that the anti-Aβ treatment was more robust and continued throughout the duration of the treatment. This indicates that the first 100 mg single dose treatment did not have limited efficacy but was only a portion of the CAA was susceptible to clearance. The results with longer treatment times would be required to determine whether all the CAA associated Aβ deposits would be cleared by this approach.

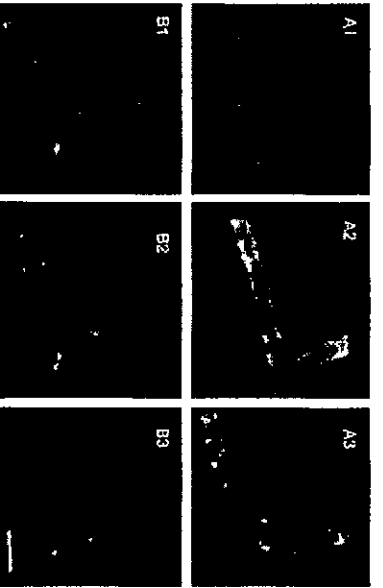


Figure 8. Effect of anti-Aβ antibody on CAA burden. The images show CAA burden in the brain tissue, with the anti-Aβ treated group showing a significant reduction in CAA burden compared to the control group.

Figure 9. Change in CAA burden over time. The y-axis represents CAA burden (0 to 100) and the x-axis represents age in days (320 to 380). The graph shows a decrease in CAA burden over time for the anti-Aβ treated group compared with the control group.

Results presented here indicate that anti-Aβ treatment reduces the progression of CAA in a dose-dependent manner. The results suggest that the anti-Aβ treatment may be a potential therapeutic approach to reduce the progression of CAA in AD.

primary immune response, whereas in a T_H1 response the size of the lymphoid follicle and the number of T cells are reduced. The T_H1 response is characterized by a high level of interferon- γ production, which is associated with a high level of interferon- γ production. This is associated with a high level of interferon- γ production, which is associated with a high level of interferon- γ production.

Finally, our experiments suggest that there may be a site-dependent modulation of the immune response. The results of the experiments suggest that there may be a site-dependent modulation of the immune response. The results of the experiments suggest that there may be a site-dependent modulation of the immune response.

Together, the data presented here suggest that the immune response is modulated by the site of the immune response. The results of the experiments suggest that there may be a site-dependent modulation of the immune response.

It will be important to determine whether the results of the experiments presented here can be used to develop new therapies for the treatment of the immune response. The results of the experiments suggest that there may be a site-dependent modulation of the immune response.

References
Barnett, R. S., and R. S. Barnett. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Barnett, 1-10. New York: Academic Press.

References
Barnett, R. S., and R. S. Barnett. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Barnett, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.

Baron, R. S., and R. S. Baron. 1995. The immune response. In: *Immunology*, ed. by R. S. Baron, 1-10. New York: Academic Press.