

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No.
BOGOTÁ 8, COI

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095972- -00010-0000

Fecha: 2010-06-15 17:28:48 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Señora Directora
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 04.095.972
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"ENLACE DE FORMAS PATOLÓGICAS DE PROTEÍNAS PRION"
Solicitante : MICROSENS BIOPHAGE LIMITED
Clase : C08B 037/002, G01N 033/068
Fecha de solicitud : Septiembre 27 de 2004

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al Oficio No. 1367 notificado por fijación en lista del 5 de febrero 2010.

2. Mediante el Oficio No. 1367 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Por medio de memorial radicado el 3 de Mayo de 2010, solicité plazo de treinta días hábiles para atender el Oficio No. 1367. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad de la solicitud:

3.1 Aunque no compartimos su observación con respecto a las objeciones realizadas a las reivindicaciones 30 a 32, mi representada ha decidido suprimirlas del capítulo reivindicatorio de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, por lo tanto se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio como sustituto del anteriormente presentado.

Sin embargo, deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

220

3.2 Por otro lado y con respecto a la falta de sustento de la reivindicación 1, queremos poner de presente que de acuerdo con el ejemplo 10 de la presente solicitud en donde la forma agregada de la proteína tau se enlaza selectivamente por sulfato de dextrano y con el ejemplo 13 en donde las formas agregadas de las proteínas beta amiloide y tau, las cuales se relacionan con la enfermedad de Alzheimer, se enlazan selectivamente por el polication pDADMAC. Por lo tanto, estos ejemplos demuestran que si existe sustento en la solicitud para el enlace de las formas agregantes de proteínas diferentes a las proteínas prion.

Junto a lo anterior, se anexa al presente memorial una declaración en la cual se presentan los resultados experimentales obtenidos cuando se intenta unir de forma selectiva las formas agregadas de priones, proteínas beta amiloides asociadas con la enfermedad de Alzheimer, proteínas alfasinucleinas relacionadas con la enfermedad de Parkinson y las agregadas Huntingtin amiloides relacionadas con la enfermedad de Huntington. Dichos resultados muestran que los métodos de enlace de la presente invención se aplican para todo tipo de formas de proteínas agregadas.

4. NOVEDAD

Ese Despacho afirma que el documento D1 (Supattapone, et. al. PNAS, vol 96 (N°25)) afecta la novedad de la presente invención. Sin embargo, el documento D1 presenta el uso de poliamidas ramificadas para eliminar PrP^{Sc} de las células infectadas con scrapie. Lo anterior se logra al tratar las células que contienen PrP^{Sc} con ligandos de poliaminas ramificadas, seguido de una digestión de proteinasa K y prueba Western Blotting. El mecanismo por el cual se obtiene esta eliminación no es conocida por los autores de D1, pues especularon en la sección de discusión de la publicación que uno de los cuatro mecanismos posibles podría llevar a los resultados observados (ver página 14533, columna derecha, segundo párrafo). Estos cuatro mecanismos incluyen la posibilidad del enlace de poliamina a una conformación particular de PrP^{Sc}.

La reivindicación 1 de la presente invención requiere que una proteína normal no agregada (tal y como la PrP^C) debe estar selectivamente enlazada en presencia de una forma normal no agregada de la misma proteína (tal y como PrP^C) por un enlace poliiónico que tiene la habilidad de unirse para la forma agregada. En D1 no se encuentra ninguna enseñanza sobre la unión

223
271

selectiva de PrP^{Sc} por un enlace poliamina en presencia de PrP^{C} ; tampoco se sugiere o especula algo semejante, pues no se consideran la selectividades relativas del enlace poliamina para PrP^{Sc} y PrP^{C} . Tampoco se dice que el enlace poliamina tiene una avidez de unión para PrP^{Sc} .

El paso de digestión de proteinasa K que se utiliza en el proceso de D1, hace que PrP^{C} sea indetectable por medio de electroforesis en gel y por el método de Western Blotting, por lo tanto es posible que las dos sean eliminadas al tratar las células con poliaminas, tal y como se describe en D1. No se puede inferir que las poliaminas tengan selectividad para PrP^{Sc} y por lo tanto, una aplicación a una prueba de diagnóstico que discrimine entre las dos no sería obvia a partir de los datos que se presentan en D1.

Las condiciones de D1 no son selectivas para la unión de PrP^{Sc} en presencia de PrP^{C} y además no se puede demostrar la selectividad, pues PrP^{C} no se puede observar en los experimentos que se presentan. Por lo tanto, es claro que la presente solicitud no se encuentra presentada en el documento D1.

Junto a lo anterior, es importante dejar en claro que el proceso que se presenta en D1 presenta un paso de digestión de proteinasa K, el cual lleva a la eliminación de PrP^{C} pero no de PrP^{Sc} . Por lo tanto, se esperaría que el resultado de aplicar proteinasa K a la muestra luego del contacto con las poliaminas ramificadas sería que cualquier PrP^{C} en la muestra sería digerida por la proteasa haciéndola indetectable, mientras que cualquier PrP^{Sc} sobreviviría al paso de digestión.

Así, en el paso siguiente de electroforesis en gel y el método de Western Blotting que se utiliza para detectar la presencia de proteínas prion no le darían a una persona versada en la materia la información necesaria para saber si la PrP^{C} se enlaza por la poliamina.

Si se presentara PrP^{C} y no se digiriera por la proteinasa K, el paso del método Western Blotting, el cual no es selectivo para PrP^{Sc} en presencia de PrP^{C} , detectaría la presencia de los dos PrP^{Sc} y PrP^{C} . Por lo tanto, no sería posible determinar cuanta PrP^{Sc} se ha eliminado por el tratamiento con poliaminas porque la cantidad de PrP^{C} sería enorme teniendo un peso mayor de la PrP^{Sc} presente. Esta es la razón por la cual se realiza el paso de digestión de proteinasa K.

222

De acuerdo con lo anterior, no es posible decir a partir de la evidencia experimental de D1 si la PrP^{Sc} se va a enlazar selectivamente por poliaminas en presencia de PrP^C. Ninguna PrP^C se encuentra presente en las células luego del tratamiento con las poliaminas pues han sido digeridas por la proteinasa K en el paso de digestión no se pueden detectar por el método Western Blotting. Mientras que los autores de D1 consideran posible que la PrP^{Sc} puede enlazarse selectivamente, sería una conclusión igual de consistente con la evidencia experimental de D1 que las dos PrP^{Sc} y PrP^C se enlacen por el tratamiento de poliamina de las células, es decir, que el enlace sería no selectivo. Por lo anterior, es claro que D1 no presenta el enlace selectivo de PrP^{Sc} en presencia de PrP^C usando una poliamina.

Teniendo en cuenta que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes, un documento del estado del arte solamente puede afectar la novedad de una invención cuando describe o revela explícitamente todas las características técnicas de la misma, es claro que el documento D1 no es una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de la presente invención por no revelar todas y cada una de las características técnicas de la invención reivindicada.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

5. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por treinta y ocho (38) reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 728 000.
- Declaración de Stuart Wilson.

Señora Directora,

Luiz Clemencia de Páez
LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. No. 23.555

COLO-14459-841-001-3
LMA\LMAND-172640\WPC14459
No. M-2010-172640\LMA

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: MICROSENS BIPHAGE LIMITED Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Reino Unido. Dirección: London Bioscience Innovation Centre, 2 Royal College Street, Londres NW1 0TU, Reino Unido. Domicilio: Londres NW1 0TU, Reino Unido. Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>04.095.972</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 38 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$114.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por 28 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$728.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ FIRMA: *Luz Clemencia Pérez*

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

07

LMA

224

225

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para el enlace selectivo de una forma anormal agregada de una proteína en presencia de una forma normal no agregada de la proteína, caracterizado porque comprende poner en contacto bajo condiciones de enlace selectivo un material que contiene tanto las formas anormales como normales con un agente de enlace que es un material poli-iónico que tiene una fuerza de enlace para la forma agregada de la proteína como se presenta en la muestra.
2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque las condiciones de enlace selectivo incluyen la presencia de un agente de competencia en solución, el agente de competencia tiene grupos iónicos que tienen una fuerza de enlace menor para la forma anormal de la proteína que la del material poli-iónico.
3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 ó la reivindicación 2, caracterizado porque el agente de enlace es resistente a la proteasa.
4. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la proteasa se presenta durante el enlace o en donde la proteína se expone a la acción de una proteasa después de enlazarse.
5. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente de enlace es un material polianiónico que tiene una multiplicidad de grupos aniónicos o un material policationico que tiene una multiplicidad de grupos catiónicos.
6. El proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el material poli-iónico tiene una multiplicidad de grupos aniónicos que son grupos sulfato, carboxilo o fosfato, o una multiplicidad de grupos catiónicos que son grupos amino, grupos imina o grupos de amonio cuaternario.
7. El proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el material poli-iónico es un poliglicósido polianiónico.
8. El proceso de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el poliglicósido polianiónico es un poliglicósido polisulfonado.
9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el poliglicósido polianiónico es un derivado de pentosan polianiónico o derivado de dextrano.

225

10. El proceso de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque el poliglicósido polisulfonado es polisulfato de pentosan (PPS) O sulfato de dextrano.
11. El proceso de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el material poli-iónico es bromuro de hexadimetrina, dendrímero PAMAM, poli L-lisina, pDADMAC o polietilenimina.
12. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente de competencia tiene una densidad menor de grupos iónicos que el material poli-iónico.
13. El proceso de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el agente de competencia es aniónico.
14. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el agente de competencia es un detergente aniónico.
15. El proceso de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque el agente de competencia es una amida de aminoácido de un ácido graso.
16. El proceso de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque el agente de competencia es n-lauroilsarcosina.
17. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el pH es tal que promueve el enlace del agente de enlace a la forma anormal de la proteína.
18. El proceso de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque el pH es desde 8 hasta 9.
19. El proceso de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque el pH es desde 8.2 hasta 8.6.
20. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el detergente está presente de manera que promueve el enlace del agente de enlace o le forma anormal de la proteína.

277

21. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente de enlace después de enlazar la forma anormal agregada de la proteína, se captura con un agente de captura inmovilizado.
22. El proceso de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el agente de captura es una lectina o un anticuerpo reactivo con el agente de enlace.
23. El proceso de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el agente de enlace se proporciona con una porción de etiqueta enlazable selectivamente y el agente de captura se enlaza a la porción de etiqueta.
24. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 20, caracterizado porque el agente de enlace se inmoviliza al medio sólido antes de exponerse a la forma anormal de la proteína.
25. El proceso de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el medio es un sustrato que tiene el agente de enlace recubierto en éste.
26. El proceso de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el agente de enlace se proporciona con una porción de etiqueta selectivamente enlazable y se inmoviliza medio sólido por medio de la porción de etiqueta.
27. El proceso de conformidad con la reivindicación 23 o reivindicación 26, caracterizado porque la porción de etiqueta enlazable es biotina, fluoresceína, dinicrofenol, digoxirenina, un ácido nucleico o una secuencia análoga de ácido nucleico o (His)₆.
28. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 20, caracterizado porque el agente de enlace en un sólido que proporciona una superficie tiene la avidéz de enlace.
29. El proceso de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque la superficie es tal que el polímero tiene grupos iónicos enlazados covalentemente en la estructura del polímero o producidos por la modificación de grupos de superficie del polímero.
30. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la forma anormal de la proteína es PrP^{Sc} y la forma normal es PrP^C.

223

31. Un proceso para separar PrP^{Sc} de PrP^{C} caracterizado porque comprende enlazar selectivamente PrP^{Sc} a un agente de enlace en presencia de una amida de aminoácido de un ácido graso.

32. El proceso de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque el agente de enlace es un material polifónico.

33. El proceso de conformidad con la reivindicación 31 o reivindicación 32, caracterizado porque la amida de aminoácido de un ácido graso es N-lauroilsarcosina.

34. El proceso de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 31 hasta 33, caracterizado porque se conduce a un pH desde 8 hasta 9.

35. Un agente de enlace, caracterizado porque es un poliglicósido polianiónico, hexadimetrina, o un agente de enlace policatiónico conjugado a una porción de etiqueta enlazable, en donde el agente de enlace puede inmovilizarse en un medio sólido por el enlace de la porción de etiqueta enlazable a un agente de captura en el medio sólido.

36. Un agente de enlace selectivo de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el agente de enlace es un poliglicósido polisulfonado.

37. El agente de enlace selectivo de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el agente de enlace es un derivado de pentosan polianiónico o un derivado de dextrano.

38. Un agente de enlace selectivo de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el agente de enlace es un material policatiónico seleccionado de bromuro de hexadimetrina, dendrímero PAMAN, poli L-lisina, pDADMAC o polietilenimina.

229

Extract from Declaration by Stuart Wilson,
inventor of the present application

1. Certain types of diseases are termed protein aggregation diseases as the disease is caused by an abnormally folded and aggregated normal body protein. These diseases are also termed amyloid and amyloid-like diseases because, although the individual proteins show no similarity at the amino acid level or indeed at the biochemical or structural level in the normal protein, in the abnormal pathological manifestation they share a number of physical and biochemical properties. These properties include the formation of beta-sheet rich amyloid fibril aggregates that in the different amyloid-like diseases are indistinct from each other by electron microscopy.

2. The shared properties of the aggregated proteins also include the binding of compounds such as pentosan polysulphate and dyes such as Thioflavin T and Congo Red (Westermarck P, et al, Amyloid 2005 Mar;12(1):1-4. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis). The binding of Congo Red dye to the amyloid is relevant as the dye is highly charged and it is this property that we developed to invent our selective binding methods for amyloid and amyloid-like-proteins using binding polyionic ligands. As it is a biochemical property of the amyloid and amyloid-like disease proteins that they all bind pentosan polysulphate and dyes as described above, it is to be expected that they will also all bind to polyionic ligands in the invention. In order to demonstrate this we have tested a number of amyloid-like diseases in addition to the ones described in the application and the results are shown below.

3. Experimental results:

Example 1. Use of the ligand to discriminate aggregated amyloid-like protein from the same unaggregated normal protein

Method

Recombinant proteins were aggregated in vitro and the aggregates captured using the Seprion ligand that was immobilised to a microtiter well. After washing, captured protein was detected using specific antibody conjugates. The same quantity of unaggregated protein was used as a control.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174000-0

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CACA : 10 - 40, A32
FECHA : MAYO 19 DE 2010

No. 04-095972- -00010-0000

Fecha: 2010-06-15 17:28:48 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754327	133664452	16/05/2010	27,147,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REENTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-00-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	TAX TASA ANUAL AÑOS 4 a 6 PARA MANTEN	292,000.00

	TOTAL :	\$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CACA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cblo 14459-841-001-3

233

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-095972- -00010-0000

Fecha: 2010-06-15 17:28:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

417 : 80-176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 44,039
 FECHA : MAYO 31 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAEC	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	VAL. PASO
CANELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	042754397	152664485	31/05/2010	29,477,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RECONSTRUIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09	DIREC SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
	10% TASA ANUAL AROS 9 a 12 CUATROENIO	437,000.00
	TOTAL :	437,000.00

SON: CUATRODIENTOS TREINTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

060 14459-841-0013

136

39

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación: 04-95972

Concepto Técnico N° 3399

Clasificación internacional (IPC): G01N 33/68

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/GB2003/000858

Fecha de Presentación Internal. 28/02/2003

Como resultado del examen definitivo de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 87 a 166 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios 167 a 173 como se radicó inicialmente.
Folios: 227 a 230 modificadas el 15/06/2010

Dibujos: Folios 175

Respuestas del solicitante: Folios 196 a 201 del 12/10/2007
Folios: 209 a 213 del 07/12/2009
Folios: 221 a 224 del 15/06/2010

Prioridad: GB 0204797.5 2002-02-28
GB 0210808.6 2002-07-18
GB 0229614.3 2002-12-19

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: **"Enlace de formas patológicas de proteínas PRION"**

La presente solicitud se refiere a un proceso para el enlace selectivo de las formas anormales agregantes de proteínas en la presencia de la forma no agregante de la proteína que comprende poner en contacto un material poli iónico, resistente a proteasa, que tiene avidez por la forma agregante de la proteína, con una muestra que puede contener las dos formas alternativas. Las condiciones de unión pueden incluir un agente competitivo que presenta una avidez menor por la forma agregante en comparación con el material poli aniónico. Adicionalmente, tras el enlace de la forma agregante, se adiciona una proteasa. El material poli-iónico puede comprender una multiplicidad de grupos aniónicos o catiónicos y el material de

competencia presenta una cantidad menor de grupos iónicos que el material poli-iónico. El presente método es útil en el diagnóstico de encefalopatía bovina, antes que el animal presente signos clínicos.

IPC: G01N 33/68

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 28/02/2002

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Supattapone, <i>et.al.</i> PNAS, vol 96 (Nº25):14529-14534	"Elimination of prions by branched polyamines and implications for therapeutics"	07/12/1999

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Novedad (artículo 16 D486)

La solicitud en estudio reclama un proceso para el enlace selectivo de una forma anormal agregada de una proteína en presencia de una forma normal no agregada de la proteína, caracterizado porque comprende poner en contacto bajo condiciones de enlace selectivo un material que contiene tanto las formas anormales como normales con un agente de enlace que es un material poli-iónico que tiene una fuerza de enlace para la forma agregada de la proteína como se presenta en la muestra (reivindicaciones 1-38).

Por otra parte, teniendo en cuenta la aclaración hecha por el solicitante en su respuesta del 07/12/2009 (ver folio 210, párrafo 3), se tiene que el proceso mencionado en la solicitud es realizado *in-vitro*, usando muestras biológicas que presentan las formas de proteína normal y anormal.

A partir de la información divulgada por el documento de Supattapone, *et.al.* (D1), se tienen las siguientes consideraciones:

- divulga la unión selectiva que tienen los compuestos enlazantes de tipo poliaminas ramificadas (un tipo de compuesto con carga positiva), por ejemplo: dendrímeros de poliamidoamina, polipropileneimina, polietileneimina, a la forma de proteína prión resistente a la proteasa PrP^{Sc} que es la forma anormal de la proteína (ver resumen; pág 14531-columna izq);
- el proceso se realiza en células en cultivo de tipo neuroblastoma infectado de *scrapie* (ScN2a) ó en muestras de homogeneizados de cerebro de ratón infectado de *scrapie* (Pág. 14529, columna der);
- Tal como se realiza el proceso (homogeneizado de cerebro por ejemplo) implica que se trata de una muestra que posee tanto proteínas normales como anormales agregadas;

235

Por otra parte, además de las características técnicas esenciales, el documento D1 también divulga otras características relevantes a la solicitud en estudio como son:

- Se utiliza una etiqueta, que se une al agente enlazante, donde esta etiqueta es quimioluminiscente (ver pág 14530, columna der –párrafo 2)
- Se utiliza proteasa, en este caso proteinasa K, para digerir la proteína no enlazada, es decir la proteína anormal PrP^{Sc} (ver pág 14530, columna der-párrafo 1)
- En este documento se indica la viabilidad de utilizar las poliaminas para detectar y eliminar la proteínas prion, sin afectar el crecimiento ni la viabilidad celular (ver pág 14531, columna der-párrafo 2)
- Dentro de las opciones de poliaminas probadas en esta divulgación esta el dendrímero PAMAM (ver pág 14531, columna der), el cual también es mencionado en la solicitud (ver reivindicación 11)

Con lo anterior, es evidente que ya era conocido en el estado de la técnica posibilidad de diferenciar las proteínas de tipo PrP^{Sc} y PrP^C a partir de la capacidad de las poliaminas para unirse a las primeras y por la resistencia de esta forma agregada a la proteasa.

Adicionalmente, el documento D1 daba al experto en la materia una indicación precisa de la cinética de acción de las poliaminas, indicándole así el tiempo y concentración de las mismas que podía ser utilizado sin crear efectos citotóxicos en las células no infectadas.

Dada la generalidad del proceso selectivo de enlace de formas proteicas agregadas planteado por la reivindicación 1 de la solicitud, la divulgación hecha en D1 que utiliza el mismo principio de enlace selectivo en tejido infectado de scrapie, una enfermedad de proteínas prion neurodegenerativa que se desarrolla en cabras y ovejas, afecta la novedad de la invención.

De lo anterior se deduce, que D1 ya había divulgado un proceso que enlazaba de manera selectiva a la forma agregada de la proteína, en este caso de la proteína PrP^{Sc} la isoforma de proteína prión, a partir de un material biológico que posee ambas formas de la proteína.

Por tanto, el documento posee todas las características esenciales de la solicitud en estudio y afecta la novedad de la misma haciéndola incumplir el artículo 16 de la D486.

5. Respuestas a los argumentos del solicitante

5.1. Sobre la afectación con D1

El solicitante argumenta respecto a la afectación de novedad con D1:

"...el documento D1 presenta el uso de poliamidas ramificadas para eliminar PrP^{Sc} de las células infectadas con scrapie. Lo anterior se logra al tratar las células que contienen PrP^{Sc} con ligandos de poliaminas ramificadas, seguido de una digestión de proteinasa K y prueba Western blotting. El mecanismo por el cual se obtiene esta eliminación no es conocida por los autores de D1, pues especularon en la sección de discusión de la publicación que uno de los cuatro mecanismos posibles podría llevar a los resultados observados....Estos cuatro mecanismos incluyen la posibilidad del enlace poliaminas a una conformación particular de PrP^{Sc}" (ver folio 222, párrafo 3).

Este oficina no esta de acuerdo con esta afirmación, puesto que D1 claramente establece que las poliaminas eliminan las proteínas de tipo PrP^{SC}, incluso indicando que "la arquitectura molecular ramificada optimiza la habilidad de las poliaminas para eliminar PrP^{SC}" (ver pág 14561, columna der párrafo 1). Así como también indica, la optimización del enlace de las diferentes poliaminas ensayadas respecto a su grado de ramificación (ver pa'g 14531, columna izq).

En otro aparte de D1 se menciona "Nosotros describimos que ciertas poliaminas ramificadas causan la rápida eliminación de PrP^{SC} de células ScN2a de una manera dosis- y tiempo- dependiente" (ver pág 14533, columna izq párrafo 3). Por tanto, el documento D1 claramente evidencia a lo largo de sus experimentos y en su discusión que las poliaminas se unen selectivamente a las proteínas PrP^{SC}.

El solicitante también argumenta que "Las condiciones de D1 no son selectivas para la unión de PrP^{SC} en presencia de PrP^C y además no se puede demostrar la selectividad, pues PrP^C no se puede observar en los experimentos que se presentan" (ver folio 223, párrafo 3).

Sobre este particular, tal como se mencionó en el numeral 4.1 de este concepto técnico, el documento D1 realiza sus pruebas a partir de muestras homogenizadas de cerebro de ratón (ver pág 14529, columna der). Como es de esperar estas muestras poseen células con formas de proteínas normales (PrP^C) y anormales (PrP^{SC}), por tanto, si se puede demostrar la selectividad de los reactivos ensayados.

Por último el solicitante argumenta sobre el método planteado en D1 para detectar las proteínas agregadas, "Si se presentara PrP^C y no se digiriera por la proteinasa K, el paso del método Western blotting, el cual no es selectivo para PrP^{SC} en presencia de PrP^C, detectaría la presencia de los dos PrP^{SC} y PrP^C. Por lo tanto, no sería posible determinar cuanta PrP^{SC} se ha eliminado por el tratamiento con poliaminas porque la cantidad de PrP^C sería enorme teniendo un peso mayor de la PrP^{SC} presente" (ver folio 223, párrafo 6).

Sobre este argumento, esta oficina desea hacer las siguientes consideraciones:

1. La situación planteada por el solicitante corresponde a una situación hipotética y no al protocolo experimental planteado por D1. Por tanto, las inferencias propuestas no tienen relevancia.
2. El método planteado por el solicitante, también requiere el paso de digestión con proteasa (ver reivindicación 3). Por tanto, la situación planteada por el argumento del solicitante afecta igualmente al método de su solicitud.

Por tanto, el argumento planteado por el solicitante carece de soporte técnico.

5.2. Sobre los datos experimentales anexados

El solicitante anexó algunas pruebas experimentales que demuestran la utilidad del método planteado para seleccionar cualquier tipo de proteínas que en su forma patológica son agregadas y que se encuentran en enfermedades tales como enfermedad prion, Alzheimer, Parkinson y Huntington.

Respecto a los datos anexados, esta oficina los revisó y tuvo en cuenta como soporte del alcance de la solicitud para las diferentes formas de patologías de proteínas agregadas.

236

Sin embargo, tal como se mencionó en el numeral 4.1. de este concepto técnico, la reivindicación 1 de la solicitud es afectada con D1 debido justamente a la generalidad de la misma, al referirse al proceso para el enlace selectivo de forma anormal agregada de una proteína en presencia de una forma no agregada de proteína.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Supattapone, <i>et al.</i> PNAS, vol 96 (N°25):14529-14534	1-38	Novedad

Por las anteriores consideraciones y en vista de la información que había sido suministrada por D1, se recomienda **Negar el privilegio de patente** sobre las reivindicaciones 1 a 38 (folios 227 a 230) de la solicitud titulada "Enlace de formas patológicas de proteínas de prion" de número 04-95972.

CONCEPTO TECNICO No. 3399	EXAMINADOR TECNICO 202052
------------------------------	------------------------------