

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 8-54164-B -1	FECHA: 2013-01-25 10:49:41
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Asunto: Radicación: 8-54164-B -1
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 1435
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2006/011862				
Fecha de Presentación Internacional	08/12/2006				

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. Análisis de la Prioridad

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

2. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se aceptó para examen la presente solicitud fraccionaria presentada e identificada como 2008 054 164-B, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Se observa que la solicitud original y la presente divisional comparten materia, no existe una real división y por lo tanto se sugiere que la materia que se traslapa se retire de la presente solicitud.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Anticuerpo Monoclonal Especifico Beta 1-42 con Propiedades Terapéuticas”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar anticuerpos especializados capaces de contrarrestar la formación de placas asociadas con la agregación de fibras del péptido amiloide o de tipo amiloide, relacionada con enfermedades como la de Alzheimer, demencia de cuerpos de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, complejo Parkinson-demencia de Guam entre otras.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona nuevos métodos y composiciones que comprenden anticuerpos altamente específicos y altamente efectivos que tienen la capacidad de reconocer y unirse específicamente a los epítopes específicos a partir de una variedad de antígenos β -amiloides.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395.

4. No es una invención (Art 15 D 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 44 y 53 no se considera una invención, puesto que corresponden a un anticuerpo y el método para producir el mismo, donde dicho anticuerpo es obtenido por la respuesta inmune natural que tiene el organismo huésped al antígeno.

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

No obstante, las reivindicaciones 48, 50, 54, 55 y 63 se encabezan como “método”, “composición” y “mezcla”, éstos se definen en términos de su uso y por lo tanto no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Se aclara al solicitante que la definición de un anticuerpo por resultados a alcanzar o el mecanismo de acción de los anticuerpo, nombrando la inhibición de la agregación, la desagregación de fibrillas o filamentos poliméricos, la inducción de la transición de la conformación lamina- β hacia la conformación de enrollamiento al azar, la afinidad de unión a un monómero A β , la inhibición de la agregación de los monómeros A β , que la transición de la conformación secundaria tiene lugar en el ambiente de la Val12 de la proteína A β entre otras no es adecuada puesto que las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado.

Los métodos de ensayo utilizados para determinar la inhibición de la agregación, el potencial de la degradación y el potencial del anticuerpo para inducir una transición en la estructura secundaria no corresponden a características técnicas de un anticuerpo.

La referencia a homólogos, porcentajes de identidad y fragmentos de anticuerpos puesto que no permite establecer la secuencia de aminoácidos exacta a la que se refiere.

Las reivindicaciones 45 a 47 y 49 a 51 nombran una cantidad terapéuticamente efectiva, un vehículo aceptable para uso farmacéutico, un diluyente, un excipiente sin definirlos, lo cual no permite definir el alcance de la solicitud. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

Las reivindicaciones 49 y 51 nombran otras sustancias biológicamente activas que se pueden encontrar en una mezcla junto con los compuestos que se desean proteger, sin embargo para algunos se nombra solo su actividad farmacológica. Además en la descripción si bien se nombran, no se evidencia un efecto técnico generado por la

combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Por lo tanto se sugiere al solicitante eliminar estas reivindicaciones del alcance del pliego reivindicatorio porque no encuentra soporte en la descripción.

Las reivindicaciones 56 y 57 aunque se encabezan como método, no se encuentra una secuencia lógica de etapas que permita definir un procedimiento como tal. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

El kit de las reivindicaciones 61 y 32 no se caracteriza adecuadamente por sus componentes y la configuración de los mismos, y al contrario se está definiendo por el efecto logrado en el organismo por los anticuerpos. Adicionalmente, no se encuentra soporte descriptivo de la obtención de un kit como el reclamado en la presente solicitud y por lo tanto se sugiere eliminar estas reivindicaciones.

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.

Descripción (Art 28 D 486)

Debido a que la solicitud se refiere a material biológico, es necesario presentar el Certificado de Depósito para los hibridomas FP 12H3, FP 12H3-C2, FP 12H3-G2, ET 7E3 y EJ7H3.

7. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Lafrancol

Dice el opositor que esta solicitud pretende obtener protección por patente para combinaciones farmacéuticas que se refieren a un anticuerpo monoclonal en mezcla con otra sustancia activa como por ejemplo los inhibidores de colinesterasa, como rivastigmina, donepezil, galantamina, entre otros, combinaciones que comprenden moléculas que se encuentran plenamente descubiertas e identificadas, para lo cual cita los documentos The Merck Index, DE 3805744, US5602179, EP 296560 y US 4895841.

También afirma el opositor que el uso de la composición en el tratamiento de enfermedades y trastornos causados por o asociados con proteínas amiloides, no es aceptable porque los usos son una categoría excluida del concepto de productos y procedimientos que establece el artículo 14. Así como, los métodos de tratamiento y/o diagnóstico reivindicados son improcedentes teniendo en cuenta el artículo 20 literal d) de la decisión 486.

El opositor cita el concepto de la doctora en bioquímica Silvia Susana Giarcovich en cuanto a "Asociaciones y Patentes" para referirse a las combinaciones farmacológicas y dice que las asociaciones farmacológicas están restringidas por ciertos principios y lineamientos preestablecidos por varias entidades relacionadas al campo de la salud y agrega que las agencias sanitarias a nivel internacional han regulado fuertemente el registro de asociaciones para garantizar la seguridad y eficacia de las mismas y la buena calidad en su elaboración. Afirma el opositor, que es obvio para una persona medianamente versada en farmacología que conozca los mecanismos de acción de los fármacos implicados la combinación farmacológica de éstos.

El opositor también dice que el tipo de ensayos y metodología a través de la cual se evalúa la actividad de los anticuerpos de la solicitud ya habían sido revelados en:

- LIU R., ET AL, "Single Chain Variable Fragments Against Beta-Amyloid (Abeta) Can

Inhibit Abeta Aggregation and Prevent Abeta-Induced Neurotoxicity” Biochemistry, 08 de Junio de 2004, Vol. 43, No. 22, Págs. 6959 – 6967.

- SOLOMON B., ET AL, “Monoclonal Antibodies Inhibit In Vitro Fibrillar Aggregation of the Alzheimer Beta-Amyloid Peptide”. Proc Natl Acad Sci USA, 09 de enero de 1996, Vol. 93, No. 1, Págs. 452 – 455.

Acerca de estos documentos, el opositor afirma que revelan la co-incubación in vitro de anticuerpos que tienen actividad contra el péptido ABeta, en donde se observa la actividad inhibitoria de la agregación de las fibras que posteriormente forman las placas de dicho péptido, actividad que se evidencia a través de técnicas fluorométricas, específicamente ensayos de tioflavina T(Th-T) fluorescente, y que por lo tanto, la reivindicación de técnicas de incubación de anticuerpos del mismo tipo, junto a péptidos del tipo ABeta, así como el uso de técnicas para la medición de dicha actividad no representan novedad ni nivel inventivo.

En relación a la modificación de péptidos Abeta con residuos hidrófobos tales como ácido palmítico, o con residuos hidrófilos tales como PEG el opositor cita los documentos:

- WO1996/40731 publicado el 19 de diciembre de 1996 titulado “Pegylated Modified Proteins”.
- ABUCHOWSKI, A. ET AL, “Effect of Covalent Attachment of Polyethylene Glycol on Immunogenicity and Circulating Life of Bovine Liver Catalase”, Journal of Biological Chemistry, Vol. 252, No. 11, Págs. 3582 – 3586.

También afirma que la novedad y el nivel inventivo se ven afectados por los documentos:

- US 2003/0108551 “Methods and Compositions of Monoclonal Antibodies Specific for Beta-Amyloid Proteins” publicado el 12 de junio de 2003.
- WO 01/18169 “Agents and Compositions and Methods Utilizing Same Useful in Diagnosis and/o Treating or Preventing Plaque Foming Diseases” publicado el 15 de marzo de 2001
- US 2008/0121422 equivalente a la publicación WO 2005/105998 “Human Antibody Amyloid Beta Peptide Antibody and Fragment of Said Antibody” publicada el 10 de noviembre de 2005.

Acerca de estas anterioridades el opositor afirma que revelan todo lo relacionado a la obtención de anticuerpos monoclonales de unión específica para Abeta1-42, así como la información técnica necesaria para obtener las líneas celulares o hibridomas que producen dichos anticuerpos, los ensayos bajo los cuales se puede evaluar la efectividad de los mismos y la obtención de formulaciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos solos o en combinación con los mismos tipos de fármacos que se mencionan en la solicitud.

Adiciona, que el documento WO2004/071408 expone las secuencias 1 y 2 y el documento US 2004/043418 la secuencia 12, que coinciden en algunas de las secuencias mencionadas en la solicitud.

Concluye el opositor que la solicitud consiste en una simple agregación de elementos técnicos reconocidos en el estado de la técnica para la obtención, purificación y evaluación de anticuerpos anti Abeta y las técnicas y el conocimiento para lograr la inclusión de dichas combinaciones dentro de formulaciones farmacéuticas para su administración única o en combinación con otros fármacos.

Argumentaciones de Procaps

El opositor afirma que algunas reivindicaciones se refieren a un uso y a un método de tratamiento, los cuales no serían patentables.

Además, dice que la patentabilidad de la solicitud se ve afectada por el documento US2005130947 publicado el 16 de junio de 2005, acerca del cual afirma que enseña anticuerpos monoclonales contra palmitoilados AB 1-16, los cuales inducen a una transición de conformación de agregados AB 1-42, donde las fibras AB 1-42 son solubilizadas y determinadas por el ensayo Th-T, que los anticuerpos de la anterioridad son producidos por hibridomas y adiciona que también se revela el uso de los anticuerpos en el tratamiento de amiloidosis asociada a enfermedades como el Alzheimer en combinación con otros medicamentos, así como en el diagnostico de dichas enfermedades. El opositor concluye que la solicitud carece de novedad y aplicación industrial.

Respuestas del Solicitante

En respuesta a las oposiciones el solicitante presenta modificaciones al capítulo reivindicatorio, y presenta la solicitud divisional 08-054164A.

El solicitante afirma que el capítulo reivindicatorio fue redactado de manera que no comprende reivindicaciones dirigidas a proteger métodos de tratamiento cumpliendo con el artículo 20 de la decisión 486.

En cuanto a la novedad frente al documento US 2003/0108551 el solicitante afirma que la nueva reivindicación 1 se refiere a un anticuerpo monoclonal que inhibe la agregación de péptidos monoméricos A β 1-42 a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular, luego de la co-incubación con monómero A β ; y desagrega las fibrillas o filamentos amiloides poliméricos de alto peso molecular preformados que se han formado por la agregación de péptidos monoméricos A β 1-42 luego de la incubación con fibrillas o filamentos poliméricos preformados, y que los anticuerpos de esta anterioridad no presentan la combinación de estas características, no enseñan los epítopes, las secuencias de aminoácidos del anticuerpo de la solicitud, ni el polinucleótido que lo codifica al anticuerpo de la solicitud, y que tampoco revelan composiciones, mezclas del mismo, ni líneas celulares de hibridoma de este anticuerpo. Dice el solicitante que el capítulo reivindicatorio cumple con el artículo 16 de la Decisión 486.

Respecto a la novedad frente a los documentos DE 3805744, US 5602179, EP 296560 y US 4895841 dice que estas anterioridades no son relevantes y no enseñan y tampoco sugieren la combinación de sustancias activas como la rivastigmina, donepezil y galantamina con el anticuerpo revelado por el solicitante.

El solicitante argumenta respecto al documento WO 2005/105998 que este documento hace referencia a un péptido anti-amiloide humano que se enlaza a las moléculas A inhibiendo su agregación, haciéndolo útil para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y que esta anterioridad no enseña ni sugiere un anticuerpo monoclonal que se caracterice porque que inhibe la agregación de péptidos monoméricos A β 1-42 a fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular, luego de la co-incubación con monómero A β ; y desagrega las fibrillas o filamentos amiloides poliméricos de alto peso molecular preformados que se han formado por la agregación de péptidos monoméricos A β 1-42 luego de la incubación con fibrillas o filamentos poliméricos preformados, y que por lo tanto este anticuerpo presenta un carácter novedoso e inventivo.

Respuesta del Examinador Técnico

Al respecto, esta superintendencia señala que los documentos The Merck Index, DE 3805744, US5602179, EP 296560 y US 4895841 no se consideran relevantes para el análisis de patentabilidad, puesto que estos se refieren a sustancias activas rivastigmina,

donepezil y galantamina que no se encuentran relacionadas con el objeto de ésta solicitud.

El documento US2003/0108551 se considera relevante puesto que revela anticuerpos A β , métodos de obtención mediante inmunización de ratón con el péptido tetrapalmitoil-tetrakis-lisina A β ₁₋₁₆.

El documento EP 1741783 equivalente a la publicación WO 2005/105998 revela que los péptidos A β ₁₋₄₀ y A β ₁₋₄₂ están correlacionados con las enfermedades y neurotoxicidad.

El document “Effect of Covalent Attachment of Polyethylene Glycol on Immunogenicity and Circulating Life of Bovine Liver Catalase” enseña en efecto inmunogénico del polietilenglicol unido covalentemente.

En cuanto a los documentos “Single Chain Variable Fragments Against Beta-Amyloid (Abeta) Can Inhibit Abeta Aggregation and Prevent Abeta-Induced Neurotoxicity”, “Monoclonal Antibodies Inhibit In Vitro Fibrillar Aggregation of the Alzheimer Beta-Amyloid Peptide”, WO1996/40731 y WO 01/18169, estos se refieren a anticuerpos A β se consideran relevantes porque divulgan péptidos A β , sus anticuerpos y métodos de obtención.

Es oportuno aclarar que, en aunque en la oposición presentada por la sociedad Procaps se nombra el documento US2005130947, se entiende que el opositor se refiere al documento anexo en la radicación que corresponde al US2003/0108551.

En cuanto a los métodos de tratamiento y usos, a pesar de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, persisten reivindicaciones objetadas por el artículo 14.

Los documentos presentados en las oposiciones desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

8. 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: diciembre 12 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2003/0108551	Methods and Compositions of Monoclonal Antibodies Specific for Beta-Amyloid Proteins	12/Junio/2003

El documento D1¹ divulga anticuerpos que reaccionan con péptidos amiloides A β ₁₋₄₂ (Pág. 4, Párr. 41, Fl. 322).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 60 consiste en: “Una línea celular de hibridoma seleccionada entre: FP 12H3, depositada el 01 de diciembre de 2005 como DSM ACC2752. FP 12H3-C2, depositada el 01 de diciembre de 2005 como DSM ACC2750 FP 12H3-G2, depositada el 01 de diciembre de 2005 como DSM ACC2751 ET 7E3, depositada el 01 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755 EJ 7H3, depositada el 01 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756” (Fl. 201).

¹http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=2003108551A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20030612&DB=EPODOC&locale=en_EP

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

Características esenciales	D1
Línea celular de hibridoma	Un anticuerpo:
FP 12H3 depositado como DSM ACC2752, FP 12H3-C2 depositado como DSM ACC2752, FP 12H3-G2 depositado como DSM ACC2751, o ET 7E3 depositado como DSM ACC2755	Un hibridoma de un anticuerpo obtenido por inmunización con el antígeno Aβ ₁₋₁₆ (Pág. 4, Párr. 44, Fl. 317; Pág. 9, ejemplo 2, Fl. 322)

El documento D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 60, el cual divulga anticuerpos que se unen y reaccionan con péptidos amiloides Aβ₁₋₄₂ como el Aβ₁₋₁₆ (Pág. 4, Párr. 41, Fl. 317). La anterioridad divulga un anticuerpo obtenido por la inmunización de ratones con tetrapalmitoil-tetrakis-lisina Aβ₁₋₁₆ (Pág. 9, ejemplo 2, Fl. 322) y enseña que el anticuerpo puede ser obtenido mediante la técnica del hibridoma (Pág. 4, Párr. 44, Fl. 317).

El documento D1 también revela composiciones de los anticuerpos (Pág. 4, Párr. 44, Fl. 317), los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos (Pág. 4, Párr. 46, Fl. 317) y un kit que comprende el anticuerpo (Pág. 7, Párr. 61, Fl. 320).

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 86 a 90 y el hibridoma del documento D1 consiste, es que se trata del hibridoma FP 12H3, 12H3-C2, 12H3-G2 o ET 7E3.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo obtener hibridomas alternativos al divulgado en el documento D1 para la producción de anticuerpos que se unen y reaccionan con los péptidos amiloides que se encuentran en el rango de Aβ₁ a Aβ₁₋₄₂?

Ahora bien, el documento D1 enseña que los anticuerpos que se unen y reaccionan con los péptidos amiloides que se encuentran en el rango de Aβ₁ a Aβ₁₋₄₂ como el anticuerpo Aβ₁₋₁₆ (Pág. 4, Párr. 41, Fl. 317) se pueden obtener por la técnica de hibridoma (Pág. 4, Párr. 44, Fl. 317).

En consecuencia, una persona normalmente versada en la materia, obtendría hibridomas alternativos a los divulgados en el documento D1 llegando así a la reivindicación 60 sin generar ningún efecto técnico inesperado, lo cual es considerado obvio y por lo tanto, sin altura inventiva.

Puesto que las reivindicaciones 45 a 47, 49, 52, 56 a 59, 61, 62 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Conclusión:
Las reivindicaciones 45 a 47, 49, 51, 52 y 56 a 62 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

10. Conclusión

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

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2003/0108551	1 a 47, 49, 51, 52 y 56 a 62	Nivel Inventivo

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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-01-29

Elaboró: Jeny Paola Villate Becerra
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon