

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 9-10531-A -1	FECHA: 2013-03-08 11:40:21
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)
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto: Radicación: 9-10531-A -1
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 4825
 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/US2007/015762				
Fecha de Presentación Internacional	10/07/2007				

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 15 a 92	29/01/2013
Reivindicaciones: 1 a 27	Folios 93 a 97	29/01/2013
Prioridad:	US 60/819,569	10/07/2006

2. 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.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que 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. En el presente caso, el solicitante pagó la tasa correspondiente a las 17 reivindicaciones adicionales, por lo que se realiza estudio a la totalidad del capítulo presentado.

Título de la solicitud: **“Composiciones anti-cocaína y tratamiento”**.

El objeto de la presente solicitud es suministrar mutantes de cocaína esterasa eficientes, termoestables, que puedan proteger contra los efectos tóxicos y reforzantes de la cocaína.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener un antagonista efectivo de la cocaína que pudiera emplearse en situaciones de abuso y sobredosis.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio suministra un polipéptido de cocaína esterasa (CocE) mutante aislado, con termoestabilidad incrementada a 37°C comparado con la CocE tipo silvestre.

El objeto de la solicitud definida anteriormente se clasificó en la IPC: A61K 38/46.

4. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 09-10531A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

Sin embargo, se llama la atención del señor solicitante sobre el hecho que la materia reclamada en la solicitud divisional 09-10531A, corresponde en su totalidad a la misma materia de la solicitud original 09-10531 sobre la cual ya se efectuó concepto técnico, en el oficio N°13982 y sobre la cual posteriormente se decidió la solicitud original. Por tanto, esta oficina en el presente concepto presenta las objeciones realizadas en el oficio arriba mencionado.

5. Excepción a la Patentabilidad (Artículo 20 D486 literal d)

El objeto de las reivindicaciones 21 y 22 es un método de tratamiento y no es patentable de acuerdo con el Art citado.

6. De la solicitud de Patente

6.1. Título de la solicitud

Se recomienda modificar el título de la solicitud de manera que se diferencie del título de la solicitud original 09-10531.

6.2. Descripción (artículo 28 D486)

El capítulo descriptivo no tiene información suficiente para ser reproducida por un técnico medio, en lo referente a la actividad y termoestabilidad de la enzima CocE con todas las sustituciones reclamadas. Tampoco se presenta información suficiente sobre la actividad y termoestabilidad cuando las sustituciones están presentes de manera combinada.

De esta manera, la descripción no cumple con los requisitos establecidos en el artículo 28 de la D486.

6.3. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado carece de claridad y concisión por cuánto:

- 1) El polipéptido de cocaína esterasa mutante esta definido partir del resultado a alcanzar con el mismo, no se aportan las características esenciales (estructurales) que permitan establecer como el polipéptido tiene actividad esterasa con termoestabilidad incrementada a 37°C, como logra la inmunogenicidad reducida, y como conserva o reduce la actividad esterasa (reivindicaciones1, 11-14), lo mismo aplica para el ácido nucleico (reivindicación 8);
- 2) Es necesario definir de manera precisa las sustituciones que presenta la enzima reclamada, de manera que sea evidente su diferencia con la enzima silvestre (y no patentable), su estructura y su actividad. La definición a partir de número de sustituciones no permite establecer la estructura reclamada (reivindicaciones 2-5);
- 3) Tal como se mencionó en el numeral 6.2., hay una inconsistencia entre la materia divulgada y la reclamada puesto que no se aporta información sobre la actividad y termoestabilidad de las múltiples secuencias con sustitución y las combinaciones de estas, puesto que la descripción solo tiene sustento para la actividad de una combinación específica de sustituciones (reivindicación 6 y 19);
- 4) El ácido nucleico reclamada debe ser definido por su propia secuencia nucleótida, sin hacer referencia a porcentajes de identidad que no permiten establecer la estructura de la molécula ni comprobar su actividad (reivindicación 7, 10, 13);
- 5) Las composiciones reclamadas deben ser caracterizadas a partir de cada uno de los elementos que las componen y las proporciones de los mismos (reivindicación 15, 18);
- 6) No es clara la indicación que el polipéptido se encapsula en un glóbulo rojo, se sugiere definir mejor esta característica y aclarar el sustento de la misma;
- 7) El método de detección selectiva esta definido a partir de etapas generales aplicadas para identificar cualquier CocE que cumpla con una condición experimental a probar. Sin embargo, dichos ensayos se consideran experimentos rutinarios, donde la definición de un parámetro tal como la temperatura no guarda relación con la molécula reclamada;

De esta manera, el capítulo reivindicatorio presentado no cumple con los requisitos establecidos en el art. 30 de la Decisión 486.

6. Determinación del Estado de la Técnica

Para determinar el estado de la técnica se ha tenido en cuenta la fecha de presentación de las solicitudes prioritarias reivindicadas con la solicitud: 10/07/2006.

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

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Bresler M., <i>et.al.</i> Appl. Environ. Microbiol. Vol 66 (3): 904-908	"Gene Cloning and Nucleotide Sequencing and Properties of a Cocaine Esterase from	Marzo 2000

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
		Rhodococcus sp. Strain MB1”	
D2	Larsen N., et.al. Nature Structural Biology, vol 9(1): 17-21	“Crystal structure of a bacterial cocaine esterase”	Enero 2002
D3	Lehman, et.al. Current Opinion in Biotechnology 2001, 12:371–375	“Engineering proteins for thermostability: the use of sequence alignments versus rational design and directed evolution”	2001
D4	Marshall S. et.al. Drug Discovery today. Vol. 8(5):212-221	“Rational design and engineering of therapeutic proteins”	Marzo 2003

Resumen de los documentos citados:

D1: Divulga la secuencia nucleótida y aminoácida, así como las propiedades físico-químicas de la cocaína esterasa de *Rhodococcus* sp., tipo MB1 (resumen, folio 624).

D2: Se reporta la primera estructura de una enzima que degrada cocaína, la esterasa bacterial *cocE*, hidroliza cocaína farmacológicamente activa un metabolito no-psicoactivo, con una tasa más rápida que otras esterasas de cocaína conocidas (resumen, folio 627).

D3: Se divulgan técnicas de evolución dirigida para la ingeniería de proteínas para obtener termoestabilidad y ampliar así el uso industrial de las proteínas recombinantes (resumen, folio 630).

D4: Se divulgan técnicas empleadas para optimizar proteínas terapéuticas, indicando entre otras técnicas el desarrollo de mutaciones específicas, patrones de fusión o modificaciones químicas que confieren las propiedades deseadas (resumen, folio 632).

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 de la solicitud reclama un polipéptido de cocaína esterasa (*CocE*) mutante aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ N°1, en donde por lo menos un residuo de aminoácido se sustituye de tal modo que el polipéptido *CocE* mutante tenga actividad esterasa con termoestabilidad incrementada a 37°C comparada con la *CocE* tipo silvestre.

La reivindicación 6 reclama varias opciones de mutantes y la reivindicación 7 reclama el ácido nucleico de la enzima *cocE* mutante.

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

Características esenciales	D1	D3
polipéptido de cocaína esterasa mutante	polipéptido de cocaína esterasa silvestre (resumen)	Polipéptidos recombinantes termoestables
secuencia de aminoácidos SEQ N°1	secuencia de aminoácidos AF173165 100% idéntica a la SEQ N°1 (Pág 905, col der; Fig. 2)	
por lo menos un residuo de aminoácido se sustituye de tal modo que el polipéptido <i>CocE</i> mutante tenga actividad esterasa con termoestabilidad incrementada a 37°C	Polipéptido <i>cocE</i> con actividad a 30°C (Pág. 905 col der párr. 3)	técnicas de diseño computacional/racional (Pág. 371), para obtener proteínas recombinantes termoestables

El documento D1 divulga la secuencia nucleótida y aminoácida de la enzima de la cocaína esterasa de *Rhodococcus* sp. MB1, referenciando su acceso a Genbank como AF173165 (Pág. 905 col. der). Esta proteína es 100% idéntica a la divulgada en la SEQ N°1 de la solicitud (ver Fig.1). Se indica que *Rhodococcus* es un microorganismo aislado de la rizosfera de plantas de coca, e indica la actividad de la enzima en la degradación de cocaína (resumen) y su utilidad en los tratamientos para desintoxicación con cocaína y en la detección de drogas (Pág. 908 col izq). La actividad de la enzima asilada fue ensayada a 30°C, pH 7.5 (Pág. 905 col der, párrafo 3).

Fig. 1. Alineamiento entre las esterases de cocaína *cocE* de la solicitud y D1. Query: secuencia SEQ N°1 solicitud; Subject: Genbank Access: AF173165de D1.

>sp|Q9L9D7.1|COCE_RHOSM RecName: Full=Cocaine esterase
gb|AAF42807.1|AF173165_1 cocaine esterase [Rhodococcus sp. MB1 'Bresler 1999']
Length=574

Score = 1903 bits (4320), Expect = 0.0
Identities = 574/574 (100%), Positives = 574/574 (100%), Gaps = 0/574 (0%)

Query	1	MVDGNYSVASNMVPMRDGVR	LAVDLYRPDADGPV	PVLLVRNPYDKFDVFAWSTQSTNWL	60	
		MVDGNYSVASNMVPMRDGVR	LAVDLYRPDADGPV	PVLLVRNPYDKFDVFAWSTQSTNWL		
Sbjct	1	MVDGNYSVASNMVPMRDGVR	LAVDLYRPDADGPV	PVLLVRNPYDKFDVFAWSTQSTNWL	60	
Query	61	EFVRDGYAVVIQDTRGLFA	SEGEFVPHVDDADAEDT	LSWILEQAWCDGNVGMFGVSYLG	120	
		EFVRDGYAVVIQDTRGLFA	SEGEFVPHVDDADAEDT	LSWILEQAWCDGNVGMFGVSYLG		
Sbjct	61	EFVRDGYAVVIQDTRGLFA	SEGEFVPHVDDADAEDT	LSWILEQAWCDGNVGMFGVSYLG	120	
Query	121	VTQWQAAVSGVGGLKAIAP	SMASADLYRAPWYGP	GGALSVEALLGWSALIGTGLITSRSD	180	
		VTQWQAAVSGVGGLKAIAP	SMASADLYRAPWYGP	GGALSVEALLGWSALIGTGLITSRSD		
Sbjct	121	VTQWQAAVSGVGGLKAIAP	SMASADLYRAPWYGP	GGALSVEALLGWSALIGTGLITSRSD	180	
Query	181	ARPEDAADFVQLAAILND	VAGAASVTPLAEQPL	LGRIPWVIDQVVDHPDNDESWSISL	240	
		ARPEDAADFVQLAAILND	VAGAASVTPLAEQPL	LGRIPWVIDQVVDHPDNDESWSISL		
Sbjct	181	ARPEDAADFVQLAAILND	VAGAASVTPLAEQPL	LGRIPWVIDQVVDHPDNDESWSISL	240	
Query	241	FERLGGLATPALITAGWYD	GFVGESLRTFVAVKDNADAR	LVVGPWSHSLTGRNADRKF	300	
		FERLGGLATPALITAGWYD	GFVGESLRTFVAVKDNADAR	LVVGPWSHSLTGRNADRKF		
Sbjct	241	FERLGGLATPALITAGWYD	GFVGESLRTFVAVKDNADAR	LVVGPWSHSLTGRNADRKF	300	
Query	301	IAATYPIQEATTMHKAFF	DRHLRGETDALAGVPK	VRLFVMGIDEWRDET	DWPLPDTAYTP	360
		IAATYPIQEATTMHKAFF	DRHLRGETDALAGVPK	VRLFVMGIDEWRDET	DWPLPDTAYTP	
Sbjct	301	IAATYPIQEATTMHKAFF	DRHLRGETDALAGVPK	VRLFVMGIDEWRDET	DWPLPDTAYTP	360
Query	361	FYLGSGAANTSTGGGTL	STSISGTESADTYLYD	PADPVPSLGGTLLFHNGDNGPADQRP	420	
		FYLGSGAANTSTGGGTL	STSISGTESADTYLYD	PADPVPSLGGTLLFHNGDNGPADQRP		
Sbjct	361	FYLGSGAANTSTGGGTL	STSISGTESADTYLYD	PADPVPSLGGTLLFHNGDNGPADQRP	420	
Query	421	IHDRDDVLCYSTEVLTD	DPVEVTGTVSARLFV	SSSAVDTDFTAKLVDVFPDGRAIALCDGI	480	
		IHDRDDVLCYSTEVLTD	DPVEVTGTVSARLFV	SSSAVDTDFTAKLVDVFPDGRAIALCDGI		
Sbjct	421	IHDRDDVLCYSTEVLTD	DPVEVTGTVSARLFV	SSSAVDTDFTAKLVDVFPDGRAIALCDGI	480	
Query	481	VRMRYRETLVNPTLIEA	GEIYEVAIDMLATSN	VFLPGHRIMVQVSSNF	PKYDRNSNTGG	540
		VRMRYRETLVNPTLIEA	GEIYEVAIDMLATSN	VFLPGHRIMVQVSSNF	PKYDRNSNTGG	
Sbjct	481	VRMRYRETLVNPTLIEA	GEIYEVAIDMLATSN	VFLPGHRIMVQVSSNF	PKYDRNSNTGG	540
Query	541	VIAREQLEEMCTAVNRI	HRGPEHP	SHIVLP	PIIKR	574
		VIAREQLEEMCTAVNRI	HRGPEHP	SHIVLP	PIIKR	
Sbjct	541	VIAREQLEEMCTAVNRI	HRGPEHP	SHIVLP	PIIKR	574

La diferencia entre la materia reclamada y D1 es que la enzima reclamada en la solicitud presenta termoestabilidad a 37°C, mientras que la enzima de D1 de acuerdo con lo reportado trabaja a 30°C.

El efecto que produce esta diferencia es que al ser la enzima termoestable a 37°C podría ser empleada en condiciones fisiológicas humanas.

El problema que resuelve la solicitud es producir la enzima de la cocaína esterasa de D1 con actividad a 37°C.

Sin embargo, la forma de producir proteínas termoestables ya había sido divulgada en D3, donde se menciona entre otras técnicas de diseño computacional/racional (Pág.

371), donde se indican tanto algunas mutaciones como los sitios óptimos de acuerdo con la estructura de la proteína, que pueden dar lugar a una mayor termoestabilidad.

De acuerdo con la descripción de la solicitud, este método de diseño computacional/racional fue el empleado para obtener los mutantes a probar para mayor termoestabilidad (ejemplos 4 y 15). Se debe resaltar que a partir de las indicaciones dadas en D3, varias de las opciones de esterasa mutante resultaban evidentes como opción de proteína termoestable, afectando así la reivindicación 1 y 6 de la solicitud).

Igualmente, habiendo divulgado D1 la secuencia nucleótida de la esterasa cocE y teniendo las opciones de aminoácidos preferentes a modificar, divulgados en D3, la secuencia nucleótida de la esterasa mutante podía ser desarrollada por la persona del oficio normalmente versada en la materia.

De esta manera, frente a las divulgaciones realizadas por D1 y D3 para la persona del oficio normalmente versada en la materia la invención reclamada en la solicitud resultaba obvia y por tanto, incumple el artículo 18 de la D486.

Por otra parte, el documento D2 había divulgado la estructura cristalográfica de la esterasa de cocaína cocE. Identificando los dominios conservados, los sitios de unión de la enzima con la molécula de cocaína y los sitios de interacción entre ellas. Además realiza la comparación de la enzima cocE con otras esterases de cocaína. (Pág 17-18; Fig. 3).

La diferencia entre la materia reclamada y D2 es que la enzima reclamada en la solicitud presenta termoestabilidad a 37°C, mientras que la enzima de D2 de acuerdo con lo reportado trabaja a 30°C.

El efecto que produce esta diferencia es que al ser la enzima termoestable a 37°C podría ser empleada en condiciones fisiológicas humanas.

El problema que resuelve la solicitud es producir la enzima de la cocaína esterasa de D1 con actividad a 37°C.

Sin embargo, el mismo documento D2 plantea que debe investigarse en la toxicidad de la enzima y la vida media en plasma de la misma (Pág. 20 col der), sugiriendo así que la enzima debía modificarse.

El documento D4 divulga numerosas técnicas empleadas para mejorar las propiedades de proteínas terapéuticas, indicando las modificaciones físico-químicas realizadas y su efecto en la proteína. Entre estas técnicas resulta relevante las mutaciones puntuales sugeridas para incrementar entre otras la vida media de la proteína (Pág. 214, 217 columna izq) y las modificaciones tales como la pegilación (Fig 1; Pág. 215, 217) y su efecto sobre la farmacocinética de la misma.

De esta manera, frente a las divulgaciones realizadas por D2 y D4 para la persona del oficio normalmente versada en la materia la invención reclamada en la solicitud resultaba obvia y por tanto, incumple el artículo 18 de la D486.

Debe resaltarse que dadas las divulgaciones similares de D1 y D2 sobre la estructura de la esterasa de cocaína cocE y de D3 y D4 sobre las modificaciones para mejorar la actividad las proteínas, estos documentos también podían ser combinados como D1 y D4 ó D2 y D3.

Las reivindicaciones dependientes no realizan un aporte sustancial por lo que no se consideran inventivas.

8. Conclusión

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

Íte m	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Bresler M., <i>et.al.</i> Appl. Environ. Microbiol. Vol 66 (3): 904-908	1-27	Nivel inventivo
D2	Larsen N., <i>et.al.</i> Nature Structural Biology, vol 9(1): 17-21	1-27	Nivel inventivo
D3	Lehman, <i>et.al.</i> Current Opinion in Biotechnology 2001, 12:371–375	1-27	Nivel inventivo
D4	Marshall S. <i>et.al.</i> Drug Discovery today. Vol. 8(5):212-221	1-27	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 2013-03-12

Elaboró: Natalia Lamprea Bermudez
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon