

|                                                   |                                            |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO          |                                            |
| RAD: 13-106682- -3                                | FECHA: 2014-12-04 17:37:36                 |
| DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES          | EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I |
| TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | FOLIOS: 6                                  |
| ACT: 519 PRESENTACION                             |                                            |

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020  
Bogotá, D.C.,  
  
Abogado(a)/Señor(a)  
JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Asunto:      Radicación:      13-106682- -3  
                 Trámite:            11  
                 Evento:            378  
                 Actuación:           519  
                 Oficio:                    15175  
                 Folios:                    6

|                                     |                   |            |   |                               |  |
|-------------------------------------|-------------------|------------|---|-------------------------------|--|
| 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/US2011/059964 |            |   |                               |  |
| Fecha de Presentación Internacional | 09/11/2011        |            |   |                               |  |

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:      | Radicado No 13-106682-00000-0000 | 26/Abril/2013     |
| Reivindicaciones: | Radicado No 13-106682-00000-0000 | 26/Abril/2013     |
| Secuencias        | Radicado No 13-106682-00000-0000 | 26/Abril/2013     |
| Dibujos:          | Radicado No 13-106682-00000-0000 | 26/Abril/2013     |
| Prioridad:        | US 61 456 642                    | 10/Noviembre/2010 |
|                   | US 61 418 310                    | 30/Noviembre/2010 |
|                   | US 61 418 850                    | 01/Diciembre/2010 |
|                   | US 61 426 425                    | 22/Diciembre/2010 |

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 se estudiarán las reivindicaciones desde la 1 hasta la 73 (Radicado No 13-106682-00000-0000).

Título de la solicitud: “Métodos y composiciones para inmunoterapia para enfermedad neural”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar, inhibidores de la enzima 1 de disociación de proteína precursora del-amiloide de sitio  $\beta$  (BACE1).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos de unión a BACE1

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K39/395; A61P25/28; C07K16/40; G01N33/577

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

El objeto de las reivindicaciones 53 – 63, 65, no es patentable de acuerdo con el Art citado.

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

El uso de las reivindicaciones 64, 66 – 69 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

### Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1– Las reivindicaciones 1 a 3 definen un anticuerpo por inhibir o reducir la actividad inhibitoria del polipéptido BACE1, unirse al sitio activo de BACE1 y por unirse a un exosito de BACE1 que es un resultado a alcanzar y no define al anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por la solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere definirlo indicando la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6CDRs de las cadenas pesada y ligera e indicar el número de la misma (SEQ ID NO).
- 2– El anticuerpo de la reivindicación 4 definido por cualquier secuencia de la región hipervariable, no permite tener certeza de cuál es la estructura causante del efecto inesperado del que aduce la solicitante.
- 3– Las reivindicaciones 5 a 7, 19 a 24 definen un anticuerpo a partir de la estructura “X30, X31...” que corresponde a las posiciones de los aminoácidos modificados, lo cual no permite tener certeza de cuáles son los residuos causantes del efecto inesperado del que aduce la solicitante.
- 4– Las reivindicaciones 8 - 18, 25 - 35 definen al anticuerpo por las siglas HVR-H, HVRL, VH, VL se sugiere definir las indicando si son cadenas pesadas, cadenas livianas, CDRs según sea el caso. También se sugiere indicar la secuencia exacta e indicar el número de la misma (SEQ ID NO).

- 5- La reivindicación 12 define un anticuerpo a partir de los clones, característica que no define la estructura del anticuerpo y además hace referencia a figuras. Se sugiere eliminar dicha referencia. sustento experimental en la descripción.
- 6- Las reivindicaciones 36 - 40, 70 -73 definen un anticuerpo a partir del epítoto al cual se une lo cual no corresponde a una característica esencial que defina un anticuerpo. Se sugiere definirlo indicando la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6CDRs de las cadenas pesada y ligera e indicar el número de la misma (SEQ ID NO).
- 7- Las reivindicaciones 41 – 44 mencionan un cambio conformacional en la estructura de los sitios P6 y P7 luego de la unión, reduce o inhibe la actividad de BACE1, que es un resultado a alcanzar y no definen al anticuerpo, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere definirlo indicando la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6CDRs de las cadenas pesada y ligera e indicar el número de la misma (SEQ ID NO).
- 8- El ácido nucleico de la reivindicación 48 está definido por codificar un anticuerpo, lo cual no corresponde a una característica técnica esencial que permita tener certeza de la estructura. Se sugiere definirlo indicando la secuencia nucleótida recombinante que contiene e indicar el número de la misma (SEQ ID NO).
- 9- La reivindicación 49 define una célula hésped indicando que contiene un ácido nucleico, se sugiere complementar indicando el tipo de célula y la secuencia de ácido nucleico que contiene e indicar el número de la misma (SEQ ID NO).
- 10-La reivindicación 50 mencionan un método pero este no se define mediante características como alguna etapa ó alguna condición específica en que debiera realizarse. Se sugiere, entonces definirlo indicando una secuencia lógica de etapas en las que se realiza un método para producir un anticuerpo.
- 11- El inmunoconjugado de la reivindicación 51 debe estar definido a partir del enlazante y del anticuerpo es decir la estructura química y la secuencia SEQ ID NO que conforma dicho conjugado. No se encuentra sustento para la estructura ni para la actividad.
- 12-La formulación farmacéutica de la reivindicación 52 debe estar definida especificando sus ingredientes y la proporción de los mismos.

### **Descripción (Art 28 D 486)**

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla ó reproducirla, porque no se encuentra sustento experimental para cada todos los anticuerpos reivindicados, solamente hay sustento experimental para el anticuerpo YW412. 8. 31 en los ejemplos 1 a 3, ni tampoco se encuentra sustentada una estructura definida para un inmunoconjugado, solamente se hace mención a su definición en la página 27 y 70.

### **6. Unidad de invención (Art 25 D 486)**

La presente invención se refiere a anticuerpos de unión a BACE1. El concepto inventivo único de la presente solicitud es, por tanto, anticuerpos anti-BACE1.

La búsqueda ha revelado que el concepto inventivo único es conocido, ya que el documento D1 (Pág. 5, ln 19) divulga un anticuerpo de unión a BACE1.

Como dicho concepto inventivo único es conocido por ello, no se cumple el requisito de unidad invención.

Debido a que tampoco se encuentran otras características que puedan considerarse

como elementos técnicos particulares, no hay unidad de invención.  
Por lo tanto, existen los siguientes grupos de invenciones:

1. Reivindicaciones 1 -4, 5, 6, 19, 20, 48, 49, 50, 52 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 45, SEQ ID NO 46, SEQ ID NO 47 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 42, 43, 44, ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
2. Reivindicaciones 1- 4, 6, 20, 48, 49, 50, 52 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 120, SEQ ID NO 121, SEQ ID NO 122 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 42, 118, 19, ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
3. Reivindicaciones 1 - 4, 7, 21, 48, 49, 50, 52 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 68, SEQ ID NO 69, SEQ ID NO 70 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 17, 56, 57, ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
4. Reivindicaciones 1- 4, 9, 10, 11, 48, 49, 50 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 24, SEQ ID NO 29, SEQ ID NO 74 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 42, 118, 119 ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
5. Reivindicaciones 1- 4, 14, 15, 20, 48, 49, 50 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 22, 23, SEQ ID NO 24, SEQ ID NO 25 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 42, 118, 119, ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
6. Reivindicaciones 4, 19, 23, 24, 48, 49, 50 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 45, SEQ ID NO 46, SEQ ID NO 47 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 42, 18, 19, ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
7. Reivindicaciones 1-4, 14, 15, 35, 36, 48, 49, 50 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 23, SEQ ID NO 24, SEQ ID NO 25 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 7, 9, 12, ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
8. Reivindicaciones 1- 4, 22, 23, 24, 48, 49, 50, 52 relativas a un anticuerpo que se une a BACE 1 caracterizado por las secuencias de CDRs de cadena pesada: SEQ ID NO 120, SEQ ID NO 121, SEQ ID NO 122 y por las secuencias de CDRs de cadena ligera: SEQ ID NO 17, 18, 19 ácido nucleico, célula huésped, método para producir el anticuerpo, una formulación farmacéutica.
9. Reivindicación 51 relativa a un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo y un agente citotóxico.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

## **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: noviembre 10 de 2011 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

| Ítem | Documento    | Título                                                            | Fecha de Publicación* |
|------|--------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| D1   | WO2009155609 | "Immunogenic memapsin 2 ss-secretase peptides and methods of use" | 12/Diciembre/2009     |
| D2   | WO2010146058 | "BACE1 Inhibitory antibodies"                                     | 23/Diciembre/2010     |

El documento D1<sup>1</sup> divulga anticuerpos de unión específica a memapsin 2  $\beta$ -secretasa para tratamientos en enfermedades como el Alzheimer, métodos para su producción y composiciones que los contienen (Resumen)

El documento D2<sup>2</sup> divulga anticuerpos específicos a BACE1, el método de producción de los anticuerpos y su utilidad en tratamientos relacionados con desordenes neurales. (Resumen)

### 8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

#### Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en *"Un anticuerpo aislado, o su fragmento, que se une a BACE1, donde el anticuerpo reduce o inhibe la actividad del polipéptido BACE1"*

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

| Características esenciales  | D1                                                                          |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Anticuerpo de unión a BACE1 | Anticuerpo de unión a memapsin 2 $\beta$ -secretase (BACE1) (Pág. 5, ln 19) |

Las características esenciales del anticuerpo de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña un anticuerpo que tiene afinidad por memapsin 2 $\beta$ -secretase (BACE1) (Pág. 5, ln 19)

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2, 3 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

#### Nivel inventivo (Art18 D486)

El estudio de patentabilidad está dirigido al grupo inventivo N° 5.

La característica estructural del anticuerpo de unión a BACE1 reclamada únicamente por una sola CDR en la reivindicación 4, solamente tres CDRs de la cadena de la región variable de cadena pesada en la reivindicación 14 y tres CDRs de la cadena de la región variable de cadena pesada en la reivindicación 20 es insuficiente para tener certeza del efecto técnico del anticuerpo, para ello un anticuerpo debe ser reclamado a partir de su estructura completa es decir, indicando la secuencia aminoácida de las regiones variables de la cadena ligera y pesada ó las secuencias de los 6 CDRs de las cadenas pesada y ligera, éstas características deben estar en una sola reivindicación independiente.

<sup>1</sup>[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2009155609A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20091223&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2009155609A1&KC=A1&FT=D&ND=4&date=20091223&DB=EPODOC&locale=en\_EP  
22

La reivindicación 14 consiste en “El anticuerpo de acuerdo a la reivindicación 6, que comprende na secuencia HVR-H1 de SEC ID NO 22 o 23...”

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

| Características esenciales                                                                                              | D1                                                                  | D2                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Anticuerpo de unión a BACE 1 que comprende:                                                                             | Anticuerpo de unión a memapsin 2β-secretase (BACE1) (Pág. 5, ln 19) | Anticuerpo de unión a BACE1 que comprende:                     |
| Secuencia de HVR-H1 se SEQ ID NO 22 o 23, una secuencia HVR-H2 de SEQ ID NO 24, y una secuencia HVR-H3 de SEQ ID NO 25. |                                                                     | Región hipervariable de cadena pesada y ligera (Pág. 7 ln 20). |

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 14 porque divulga un anticuerpo de unión a memapsin 2 2β-secretase (BACE1) (Pág. 5, ln 19). El documento también divulga un ácido nucleico, una célula huésped (Ej. 1 Pág. 17). El documento también divulga un método para producir un anticuerpo de unión a BACE1 (Ej. 1 Pág. 17) y una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de unión a BACE1 (reiv. 10)

El documento D2 divulga un anticuerpo de unión a BACE1 que comprende región hipervariable de cadena pesada y ligera (Pág. 7 ln 20)

La diferencia consiste en que la solicitud divulga que la región hipervariable tiene secuencia de HVR-H1 SEQ ID NO 22 o 23, una secuencia HVR-H2 de SEQ ID NO 24, y una secuencia HVR-H3 de SEQ ID NO 25.

Las secuencias GFTFSGYAIH (SEQ ID NO 22) o GFTFLGYGIH (SEQ ID NO 23) GWISPAGGST DYADSVKG (SEQ ID NO 24), GPFSPWMDY (SEQ ID NO 25) corresponde a las tres CDRs de la cadena pesada de un anticuerpo de unión a BACE1 (Pág. 138-139), no se tiene la certeza de la estructura completa del anticuerpo anti-BACE1 responsable de algún efecto.

No se evidencia un efecto técnico para un anticuerpo de unión a BACE 1 que ha sido definido solamente por tres CDRs de cadena pesada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo proporcionar un anticuerpo de unión a BACE1 con estructura alternativa.

Sin embargo, fragmentos de CDR de alta afinidad por BACE1, ya está divulgados en el documento D2 que se refiere a que se pueden hacer injertos de CDRs en anticuerpos con actividad terapéutica específicamente en enfermedades neurales (Pág. 9 ln 24-29).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría CDRS del documento D2 en el anticuerpo divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 14 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 4, 15, 20, 48, 49, 50, 52 no mencionan características adicionales, por lo tanto tampoco tienen nivel inventivo.

Conclusión:

La reivindicación 14 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

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

| Ítem | Documento    | Reivindicaciones afectadas    | Requisito que afecta |
|------|--------------|-------------------------------|----------------------|
| D1   | WO2009155609 | 1 - 3                         | Novedad              |
| D1   | WO2009155609 | 4, 14, 15, 20, 48, 49, 50, 52 | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2010146058 | 4, 14, 15, 20, 48, 49, 50, 52 | 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 del día siguiente 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.



**JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA**  
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-12-09

Elaboró: Edna Milena Bautista Rodriguez  
Revisó: Sandra Carolina Crespo