

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-146307- -7	FECHA: 2015-05-29 16:35:49
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 TRASLADOINFORME	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Asunto: Radicación: 13-146307- -7
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 6056
Folios: 11

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/EP2011/072816				
Fecha de Presentación Internacional	14/12/2011				

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 N° 13-146307-00000-0000	19/Junio/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-146307-00000-0000	19/Junio/2013
	Radicado N° 13-146307-00006-0000	21/Enero/2015
Dibujos:	Radicado N° 13-146307-00000-0000	19/Junio/2013
Secuencias:	Radicado N° 13-146307-00000-0000	19/Junio/2013
Prioridad:	US 61/422,723	14/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. Modificaciones aceptadas (Art 34 D 486 y Art 19, 22 y 34 PCT)

Se aceptan las modificaciones a las reivindicaciones en los folios 8 a 11 del Radicado N° 13-146307-00006-0000, ya que no amplían la materia inicialmente presentada, y sobre dicho capítulo se realiza el análisis de patentabilidad.

4. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 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 1 a 30 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 13-146307-00006-0000

Título de la solicitud: “COMPOSICIÓN ANTIGÉNICA DE MICOBACTERIA”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas que puedan usarse en medicina, en particular para la profilaxis, el tratamiento o la mejora de infecciones ocasionadas por micobacterias

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones inmunogénicas que comprenden un antígeno relacionado con M72, que tienen una fuerza iónica baja. Adicionalmente se proporcionan métodos para la preparación de las composiciones inmunogénicas y kits relacionados.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/04

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 - 3, no son claras porque definen la composición inmunogénica en términos de su resultado alcanzar, indicando que dicha composición presenta una conductividad de 13mS/cm. En este caso las reivindicaciones incluirían no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se le sugiere a la solicitante definir la composición inmunogénica a partir de sus características técnicas esenciales.
- 2- Las reivindicaciones 1 – 10 y 30 no son claras porque el término “menor” es relativo por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término o rango concreto.

6. 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: 14 de diciembre 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	LEROUX I <i>et al.</i> , 2010. Clinical and Vaccine Immunology, vol. 17, No. 11, Pág. 1763 – 1771.	Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Two Antigen Concentrations of the Mtb72F/AS02A Candidate Tuberculosis Vaccine in Purified Protein Derivative-Negative Adults	22/Septiembre/2010

D2	US 6869607 (B1)	Vaccine formulations	22/Marzo/2005
D3	US 7691993 B2	Fusion Proteins Of Mycobacterium Tuberculosis	06/Abril/2010

El documento D1¹ divulga vacunas candidatas para el tratamiento de la tuberculosis (TB). Se realizaron pruebas en adultos – PPD negativos, con vacunas del tipo Mtb72F / AS02_A (10 a 40 µg de antígeno), Mtb72F / solución salina (10 a 40 µg de antígeno), o AS02_A. La vacunación con Mtb72F/AS02_A indujo una fuerte respuesta humoral-Mtb72F-específica y poli funcional respuesta de células T CD4⁺, Mtb72F-específica. Estas respuestas inmunológicas persistieron nueve meses después de la inmunización primaria y durante 1 año después de la inmunización con la dosis de refuerzo, lo que determinó que Mtb72F/AS02_A es clínicamente bien tolerada, segura y altamente inmunogénica en TB – naive en adultos (Pág. 1770, párr. 6).

El documento D2² divulga una vacuna que contiene uno o más péptidos naturales altamente purificados o sintéticos, o proteínas que actúan como antígenos, que contiene uno o más adyuvantes los cuales están presentes en forma de una solución o una emulsión y que se encuentra libre de iones de sales inorgánicas o que tiene una muy baja concentración de estas (Col. 1, párr. 9 renglones 65 – 67 y Col. 2, párr. 1 renglones 1 – 3). Preferiblemente la vacuna es sustancialmente libre de iones sodio, cloruros y fosfatos (sustancialmente se refiere a que no se han adicionado sales a la vacuna, pero que es posible la presencia de ciertas impurezas que tienen su origen en algunos reactivos o de trazas de iones originados de los adyuvantes empleados en la composición de la vacuna) (Col. 2, párr. 4 renglones 13 – 20).

El documento D3³ divulga composiciones y proteínas de fusión que comprenden al menos dos antígenos del género *Mycobacterium sp.* Las composiciones inmunogénicas aumentan la sensibilidad serológica de sueros de individuos infectados con tuberculosis. Se presentan los métodos para el uso de dichas composiciones en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por tuberculosis (Abstract).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en “Una composición inmunogénica que comprende un antígeno relacionado con M72, que comprende la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3, en la que: (i) la conductividad de la composición es de 13 mS/cm o menor; y/o (ii) la concentración de sales en dicha composición es de 130 mM o menor; y/o (iii) la concentración de cloruro de sodio en dicha composición es de 130 mM o menor (Radicado N° 13-146307-00006-0000)”.

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

Características esenciales	D3	D2
Una composición inmunogénica que comprende un antígeno relacionado con M72	Composición que comprende una proteína de fusión conformada por antígenos mutantes del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Col. 4, párr. [0005]).	Vacunas que contienen antígenos altamente purificados, recombinantes o sintéticos en la forma de proteínas o péptidos (Col. 1, párr. 2). La vacuna no presenta ningún tipo de restricción y pueden ser utilizados péptidos o antígenos proteicos tales como proteínas inmunogénicas que se producen naturalmente, o proteínas de origen viral o

1 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20861328>

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6869607&KC=&locale=en_EP&FT=E

3 https://www.lens.org/lens/patent/US_7691993_B2

		patógenos bacterianos o fragmentos de estos (Col. 3, párr. 5).
Comprende la SEQ ID NO:1	Proteína de fusión conformada por antígenos mutantes del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> representada por la SEQ ID NO: 17 (Col. 6, Fig. 17), la cual comprende un 99% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud.	No registra
Comprende la SEQ ID NO:3	Proteína de fusión conformada por antígenos mutantes del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> representada por la SEQ ID NO: 15 (Col. 6, Fig. 17), la cual comprende un 99% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud.	No registra
Concentración de sales es de 130 mM o menor	No registra	Formulaciones de vacunas con mayor atención en lograr la isotonicidad, normalmente las formulaciones presentan una concentración de sales cercana a 150 mM (Col. 1, párr. 5).
Concentración de NaCl es de 130 mM o menor	No registra	La actividad inmunogénica de un péptido en la vacuna que contiene adyuvantes, se incrementa cuando la formulación tiene una baja concentración de sales o está libre de estas (Col. 1, párr. 8). La vacuna, denota una concentración la cual es equivalente o menor al 50% de la concentración de sales de una solución isotónica, lo que corresponde a una solución salina de 75mM (Col. 2, párr. 2).

El documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones inmunogénicas que comprenden proteínas de fusión de especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. La composición puede comprender un potenciador no específico de la respuesta inmune, el cual puede ser un adyuvante como la saponina Qs21 (Col. 4, párr. [0006]). La composición puede comprender excipientes y soluciones transportadoras farmacéuticamente aceptables, tales como el manitol, lactosa, sacarosa entre otros reconocidos ampliamente en el estado del arte (Col. 38, párr. [0001]) y ser utilizadas en el tratamiento, prevención y diagnóstico de la tuberculosis (Col. 31, párr. [0002]).

Cabe destacar que el documento D3 divulga una proteína de fusión que comprenden antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* representada por la SEQ ID NO: 17, la cual presenta un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 1 reclamada en la reivindicación 1, y una proteína de fusión que comprenden antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* representada por la SEQ ID NO: 15, con un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la reivindicación 1, por lo que el componente activo de la composición inmunogénica que comprenden un antígeno relacionado con M72, ya se conocía según lo divulgado en el documento D3.

Los alineamientos para las secuencias reportadas en el documento D3 y las secuencias proporcionadas en la solicitud se muestran a continuación:

Query SEQ ID NO: 17 de D3
Sbjct SEQ ID NO: 1 de la solicitud

Range 1: 2 to 723 Graphics					▼ Next Match ▲ Previous Match
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
1406 bits(3640)	0.0	Compositional matrix adjust.	721/722(99%)	722/722(100%)	0/722(0%)
Query 8	TAASDNFQLSQGGQGF	TAASDNFQLSQGGQGF	TAASDNFQLSQGGQGF	TAASDNFQLSQGGQGF	67
Sbjct 2	TAASDNFQLSQGGQGF	TAASDNFQLSQGGQGF	TAASDNFQLSQGGQGF	TAASDNFQLSQGGQGF	61
Query 68	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	127
Sbjct 62	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	121
Query 128	TGNVTLAEGPPAEF	TGNVTLAEGPPAEF	TGNVTLAEGPPAEF	TGNVTLAEGPPAEF	187
Sbjct 122	TGNVTLAEGPPAEF	TGNVTLAEGPPAEF	TGNVTLAEGPPAEF	TGNVTLAEGPPAEF	181
Query 188	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	247
Sbjct 182	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAASPYVAMMSVTAGQAE	241
Query 248	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	307
Sbjct 242	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	PPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE	301
Query 308	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	367
Sbjct 302	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG	361
Query 368	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	427
Sbjct 362	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV	421
Query 428	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	487
Sbjct 422	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA	481
Query 488	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	547
Sbjct 482	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	AERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF	541
Query 548	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	607
Sbjct 542	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	PALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVLNNHVIAGATDINA	601
Query 608	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	667
Sbjct 602	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	FSVGSGQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQGGT	661
Query 668	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	727
Sbjct 662	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	PRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVGMMNTA	721
Query 728	AS	AS	AS	AS	729
Sbjct 722	AS	AS	AS	AS	723

Query SEQ ID NO: 15 de D3
Sbjct SEQ ID NO: 3 de la solicitud

Range 1: 2 to 725 Graphics				▼ Next Match ▲ Previous Match	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
1413 bits(3657)	0.0	Compositional matrix adjust.	723/724(99%)	724/724(100%)	0/724(0%)
Query 6	HHTAASDNFQLSQGGQGF	AIPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGLGVVDNNGNG	65		
Sbjct 2	HHTAASDNFQLSQGGQGF	AIPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGLGVVDNNGNG	61		
Query 66	ARVQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVDGAPINSATAMADALNGHHPGDVISVTWQTKSGG		125		
Sbjct 62	ARVQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVDGAPINSATAMADALNGHHPGDVISVTWQTKSGG		121		
Query 126	TRTGNVTLAEGPPAEFMVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAQMWDSVASDLFSAAS		185		
Sbjct 122	TRTGNVTLAEGPPAEFMVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAQMWDSVASDLFSAAS		181		
Query 186	AFQSVVWGLTVGSMIGSSAGLMVAAASPYVAMSVTAGQAELTAAQVRVAAAAYETAYGL		245		
Sbjct 182	AFQSVVWGLTVGSMIGSSAGLMVAAASPYVAMSVTAGQAELTAAQVRVAAAAYETAYGL		241		
Query 246	TVPPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGEEMQAQDAAMFGYAAATATATA		305		
Sbjct 242	TVPPPVIAENRAELMILIATNLLGQNTPAIAVNEAEYGEEMQAQDAAMFGYAAATATATA		301		
Query 306	TLLPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKL		365		
Sbjct 302	TLLPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKL		361		
Query 366	GGLWKTVPSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQN		425		
Sbjct 362	GGLWKTVPSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQN		421		
Query 426	GVRAMSSSLGSSSLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLT		485		
Sbjct 422	GVRAMSSSLGSSSLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLT		481		
Query 486	SAAERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFA		545		
Sbjct 482	SAAERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFA		541		
Query 546	DFPALPLDPSAMVAQVGQVNNINTKLGYNNAVAGAGTGIVDPNGVVL TNNHVIAGATDI		605		
Sbjct 542	DFPALPLDPSAMVAQVGQVNNINTKLGYNNAVAGAGTGIVDPNGVVL TNNHVIAGATDI		601		
Query 606	NAFSVGSQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQG		665		
Sbjct 602	NAFSVGSQTYGVDVVGVDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQG		661		
Query 666	GTPRAVPGRVVALGQTVQASDSL TGAETLNGLIQFDAAIQPGDGGPVVNLGQVVGMM		725		
Sbjct 662	GTPRAVPGRVVALGQTVQASDSL TGAETLNGLIQFDAAIQPGDGGPVVNLGQVVGMM		721		
Query 726	TAAS	729			
Sbjct 722	TAAS	725			

Es importante destacar que el desarrollo de vacunas candidatas para el tratamiento de la tuberculosis que comprendan proteínas de fusión derivadas de antígenos de *M. tuberculosis* altamente inmunogénicas, es conocido en el estado del arte³, por lo que el concepto común inventivo no es nuevo ni inventivo.

En cuanto al documento D2 divulga un procedimiento para desarrollar vacunas que contienen antígenos proteicos con uno o más adyuvantes los cuales están presentes en forma de una solución o una emulsión, y que se encuentran preferiblemente libres de iones de sales inorgánicas o que tienen una muy baja concentración de estas (Col. 1, párr. 9

renglones 65 – 67 y Col. 2, párr. 1 renglones 1 – 3). Adicionalmente menciona que los adyuvantes son adicionados a las vacunas para incrementar y prolongar la respuesta inmune específica para antígenos y que algunos de estos tienen la propiedad de intensificar la proliferación de células T y la respuesta celular inmune (Col. 1, párr. 2), además los adyuvantes pueden ser inorgánicos, bacteriales como el monofosforil – lípido A, adyuvantes particulares denominados ISCOMS (complejos inmuno - estimulatorios), liposomas, microesferas biodegradables, saponinas tales como la QS – 21 y adyuvantes sintéticos entre otros (Col. 1, párr. 4). En otro aspecto la vacuna contiene una o más sustancias emulsificantes las cuales son capaces de hacer la vacuna isotónica, incrementando su actividad inmunogénica. Preferiblemente estas sustancias pueden ser mono o polisacáridos tales como maltosa, galactosa o sacarosa o polialcoholes como sorbitol o manitol (Col. 1, párr. 10). Las concentraciones de los azúcares o polialcoholes se encuentran en el rango de 250 – 300 mM y la osmolaridad de la solución se encuentra convenientemente entre 200 y 400 mOsmol/l, la solución también podría ser fuertemente hipotónica (Col. 2, párr. 14 y Col. 3, párr. 1). La vacuna opcionalmente contiene una solución buffer. Esta debe ser en particular HEPES o TRIS. Una sustancia buffer puede ser necesaria para ajustar la vacuna a un pH fisiológico (Col. 3, párr. 4). Finalmente se propone una metodología para desarrollar una formulación de una vacuna ideal comenzando con la selección del antígeno adecuado para producir la respuesta inmune deseada (Col. 4, párr. 3).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición inmunogénica que comprende antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* del documento D3, consiste en las concentraciones de sales de 130 mM o menor.

El efecto que logra el incluir una concentración de sales de 130 mM o menor en la composición inmunogénica que comprende un antígeno relacionado con M72, es garantizar la estabilidad de dicha composición manteniendo la inmunogenicidad durante un periodo más prolongado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proveer una composición inmunogénica alternativa que comprenda una concentración de sales de 130 mM o menor, que garantice la estabilidad de dicha composición manteniendo la inmunogenicidad durante un periodo más prolongado”.

Sin embargo, el desarrollo de composiciones inmunogénicas de vacuna más estables, con énfasis en lograr la isotonicidad, en las cuales la actividad inmunogénica del componente activo se incrementa cuando la formulación tiene una baja concentración de sales cercana a 150 mM (Col. 1, párr. 5), o está libre de estas (Col. 1, párr. 8); que además pueda utilizar sin restricciones cualquier clase de antígeno proteico para el desarrollo de vacunas (Col. 1, párr. 9 renglones 65 – 67 y Col. 2, párr. 1), y que comprenda una o más sustancias emulsificantes, las cuales son capaces de hacer la vacuna isotónica, incrementando su actividad inmunogénica (Col. 1, párr. 10), entre otras características, ya estaba divulgada en el documento D2 que se refiere a una metodología para desarrollar una formulación de una vacuna ideal comenzando con la selección del antígeno adecuado para producir la respuesta inmune deseada (Col. 4, párr. 3). Cabe destacar que el ajuste de cantidades de concentraciones de sales como el cloruro de sodio, dentro de una composición inmunogénica, se encuentra dentro del que hacer de la persona normalmente versada en la materia, a la luz de las enseñanzas del documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la metodología para desarrollar una formulación de vacuna más estable, manteniendo la inmunogenicidad, a partir de una baja concentración de sales cercana a 150 mM (Col. 1, párr. 5) del documento D2, en la composición inmunogénica que comprende antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* divulgado en el documento D3, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión la reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple

con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones 2 - 29, no mencionan alguna característica que haga nueva la composición inmunogénica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 30 consiste en “*Un proceso para la elaboración de una composición inmunogénica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, el cual comprende las etapas de: a) liofilizar un antígeno relacionado con M72 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 3, y b) reconstituir el antígeno relacionado con M72 liofilizado de la etapa a) con una solución acuosa, en la que: (i) la conductividad de la composición es de 13 mS/cm o menor; y/o (ii) la concentración de sales en dicha composición es de 130 mM o menor; y/o (iii) la concentración de cloruro de sodio en dicha composición es de 130 mM o menor (Radicado N° 13-146307-00006-0000)*”.

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

Características esenciales	D3	D1
Proceso para la elaboración de una composición inmunogénica	Composición que comprende una proteína de fusión conformada por antígenos mutantes del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Col. 4, párr. [0005]).	Vacunas candidatas de tuberculosis que comprenden el antígeno Mtb72F (Pág. 1764, Col. 1).
Liofilizar un antígeno relacionado con M72	No registra	Antígeno de vacuna candidata de tuberculosis Mtb72F liofilizado (Pág. 1764, Col. 1).
Reconstituir el antígeno relacionado con M72 con solución salina	No registra	Reconstitución del antígeno Mtb72F liofilizado, por medio de la adición de solución salina (Pág. 1764, Col. 1).
Comprende la SEQ ID NO:1	Proteína de fusión conformada por antígenos mutantes del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> representada por la SEQ ID NO: 17 (Col. 6, Fig. 17), la cual comprende un 99% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 1 reclamada en la solicitud.	No registra
Comprende la SEQ ID NO:3	Proteína de fusión conformada por antígenos mutantes del complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> representada por la SEQ ID NO: 15 (Col. 6, Fig. 17), la cual comprende un 99% de identidad, respecto a la SEQ ID NO: 3 reclamada en la solicitud.	No registra

El documento D1 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 30 porque divulga una vacuna para el tratamiento de tuberculosis (TB) que presenta el antígeno Mtb72F, que comprende una proteína de fusión derivada a partir de dos antígenos de *M. tuberculosis* altamente inmunogénicos (Pág. 1763, col. 2, párr. 3 y 4), la cual ha sido elaborada a partir de una solución salina fisiológica y AS02_A (emulsión que comprende dos inmunoestimulantes monofosforil lípido A (MPL) y *Quillaja saponaria* fracción 21 (QS21)), y cuyo antígeno Mtb72F liofilizado ha sido reconstituido mediante la adición de una solución salina (Pág. 1764, Col. 1).

En cuanto al documento D3, divulga composiciones inmunogénicas que comprenden una proteína de fusión constituida por antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* representada por la SEQ ID NO: 17, la cual presenta un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 1 reclamada en la reivindicación 30, y una proteína de fusión que comprenden antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* representada por

la SEQ ID NO: 15, con un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 3, reclamada en la reivindicación 30, por lo que el componente activo de la composición inmunogénica que comprenden un antígeno relacionado con M72, ya se conocía según lo divulgado en el documento D3.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 30 y el proceso para la elaboración de una composición inmunogénica de vacuna que comprende un antígeno *M. tuberculosis* de D1, consiste en que la composición inmunogénica comprende péptidos con las secuencias de aminoácidos SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3 características del antígeno M72 reclamado en la solicitud.

El efecto que logra la inclusión de dichas secuencias específicas en un proceso para la elaboración de una composición inmunogénica que comprende un antígeno relacionado con M72, es desarrollar composiciones inmunogénicas de vacuna alternativas con características de estabilidad mejoradas, que mantengan la inmunogenicidad durante un periodo más prolongado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo proveer un proceso para la elaboración de una composición inmunogénica alternativo, que comprenda un antígeno relacionado con M72, capaz de producir una respuesta inmune adecuada permitiendo el tratamiento o la mejora de infecciones ocasionadas por micobacterias”.

Sin embargo, el desarrollo de composiciones inmunogénicas de vacuna, que comprendan una proteína de fusión constituida por antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* representada por la SEQ ID NO: 17, la cual presenta un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 1 reclamada en la reivindicación 1, y una proteína de fusión que comprende antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* representada por la SEQ ID NO: 15, con un 99% de identidad respecto a la SEQ ID NO: 3, ya se encontraba divulgado en el documento D3, el cual desarrolla composiciones inmunogénicas que comprenden proteínas de fusión de especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, que pueden contener un potenciador no específico de la respuesta inmune, el cual puede ser un adyuvante como la saponina Qs21 (Col. 4, párr. [0006]).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la proteína de fusión constituida por antígenos mutantes del complejo *Mycobacterium tuberculosis* del documento D3, en el proceso para la elaboración de una composición inmunogénica de vacuna que incluye las etapas de liofilizar y reconstituir el antígeno Mtb72F mediante la adición de una solución salina (Pág. 1764, Col. 1) divulgado en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 30 de la solicitud, por lo cual se considera obvia.

En conclusión la reivindicación 30 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	LEROUX I <i>et al.</i> , 2010. Clinical and Vaccine Immunology, vol. 17, No. 11, Pág. 1763 – 1771.	30	Nivel inventivo
D2	US 6869607 (B1)	1 - 29	Nivel inventivo
D3	US 7691993 B2	1 - 30	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.



JESUS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-02

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL RADICADO N° 13 - 146307 - 00000 - 0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		Composición inmunogénica, vacunas, antígenos <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , antígeno M72				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K 39/04				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Patentscope		Google/patents				
NCBI						
Espacenet						
Lens						
INFORMES DE EXÁMENES REALIZADOS EN OTRAS OFICINAS (documentos patentes, literatura no patente etc...)						
Oficina	Fecha del examen o de reporte de búsqueda de documentos	Anterioridades encontradas para el examen o reportados en el examen de búsqueda(relacionarlos todos)	Reiv. afectadas	RELEVANCIA (requisito que afecta)	FUERON TENIDOS EN CUENTA PARA EL EXAMEN EN LA OFICINA COLOMBIANA	
					SI	NO
EUROPEA	18/06/2013	US6869607	1 - 30	Nivel Inventivo	X	
		Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Two Antigen Concentrations of the Mtb72F/AS02A Candidate Tuberculosis Vaccine in Purified Protein Derivative-Negative Adults	1 - 30	Nivel Inventivo	X	
		WO2009/088255 A2	1 - 30	Nivel Inventivo		X
USPTO	03/03/2014	US6869607	1 - 30	Nivel Inventivo	X	
		WO2009/088255 A2	1 - 30	Nivel Inventivo		X
		WO2010/142685	X,P			X
		WO2010/142686	X,P			X
		Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Two Antigen Concentrations of the Mtb72F/AS02A Candidate Tuberculosis Vaccine in Purified Protein Derivative-Negative Adults	1 - 30	Nivel Inventivo	X	
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
US 7691993 B2						
WO 01/24820						
BÚSQUEDA DE SECUENCIAS						
Número de depósito / patente y N° de secuencia % de identidad						
SEQ ID NO (de la solicitud)	NCBI	The Lens	EMBL-EBI	DDJB	Genome Quest	
SEQ ID NO: 1		US 7691993 B2/SEQ ID NO: 17				
		99% de identidad				

SEQ ID NO: 3		US 7691993 B2/SEQ ID NO: 15			
		99% de identidad			

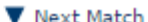
Query SEQ ID NO: 17 de D1
Sbjct SEQ ID NO: 1 de la solicitud

Range 1: 2 to 723 [Graphics](#)

▼ Next Match ▲ Previous Match

Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
1406 bits(3640)	0.0	Compositional matrix adjust.	721/722(99%)	722/722(100%)	0/722(0%)
Query 8	TAASDNFQLSQGGQGF AIPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGLGVVDNNGNGAR				67
Sbjct 2	TAASDNFQLSQGGQGF AIPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGLGVVDNNGNGAR				61
Query 68	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVDGA PINSATAMADALNGHHPGDVISVTWQTKSGGTR				127
Sbjct 62	VQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVDGA PINSATAMADALNGHHPGDVISVTWQTKSGGTR				121
Query 128	TGNVTLAEGPPAEFMVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAQMNDSVASDLFSAASAF				187
Sbjct 122	TGNVTLAEGPPAEFMVDFGALPPEINSARMYAGPGSASLVAAAQMNDSVASDLFSAASAF				181
Query 188	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAA SPYVAWMSVTAGQAELTAAQVRVAAAAYETAYGLTV				247
Sbjct 182	QSVVWGLTVGSGWIGSSAGLMVAAA SPYVAWMSVTAGQAELTAAQVRVAAAAYETAYGLTV				241
Query 248	PPPVIAENRAELMIL IATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE MWAQDAAMFGYAAATATATATL				307
Sbjct 242	PPPVIAENRAELMIL IATNLLGQNTPAIAVNEAEYGE MWAQDAAMFGYAAATATATATL				301
Query 308	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG				367
Sbjct 302	LPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEEASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKLGG				361
Query 368	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV				427
Sbjct 362	LWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMSMTNSGVSMNTLSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQNGV				421
Query 428	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA				487
Sbjct 422	RAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANLGRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLTSA				481
Query 488	AERGPQGLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF				547
Sbjct 482	AERGPQGLGGLPVGQMGARAGGGLSGVLRVPPRPYVMPHSPAAGDIAPPALSQDRFADF				541
Query 548	PALPLDPSAMVAQVGPQVNNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVLTNNHVIAGATDINA				607
Sbjct 542	PALPLDPSAMVAQVGPQVNNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVLTNNHVIAGATDINA				601
Query 608	FSVSGSQTYGVDVVG YDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVAMGNSGGQGGT				667
Sbjct 602	FSVSGSQTYGVDVVG YDRTQDVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVAMGNSGGQGGT				661
Query 668	PRAVPGRVVALGQTVQASDSL TGAEE TLNGLIQFDAAIQPGDSGGPVVNLGQVVMNTA				727
Sbjct 662	PRAVPGRVVALGQTVQASDSL TGAEE TLNGLIQFDAAIQPGD+GGPVVNLGQVVMNTA				721
Query 728	AS	729			
Sbjct 722	AS	723			

Query SEQ ID NO: 15 de D1
Sbjct SEQ ID NO: 3 de la solicitud

Range 1: 2 to 725		Graphics		 	
Score	Expect	Method	Identities	Positives	Gaps
1413 bits(3657)	0.0	Compositional matrix adjust.	723/724(99%)	724/724(100%)	0/724(0%)
Query 6	HHTAASDNFQLSQGGQGF	AIPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGLGVVDNNGNG	65		
Sbjct 2	HHTAASDNFQLSQGGQGF	AIPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGLGVVDNNGNG	61		
Query 66	ARVQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	GAPINSATAMADALNGHHPGDVISVTWQTKSGG	125		
Sbjct 62	ARVQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVD	GAPINSATAMADALNGHHPGDVISVTWQTKSGG	121		
Query 126	TRTGNVTLAEGPPAEFMVDFGALPPE	INSARMYAGPGSASLVAAQMWDSVASDLFSAAS	185		
Sbjct 122	TRTGNVTLAEGPPAEFMVDFGALPPE	INSARMYAGPGSASLVAAQMWDSVASDLFSAAS	181		
Query 186	AFQSVVWGLTVGSWIGSSAGLMVAAA	SPYVAMMSVTAGQAEATAAQVRVAAAAYETAYGL	245		
Sbjct 182	AFQSVVWGLTVGSWIGSSAGLMVAAA	SPYVAMMSVTAGQAEATAAQVRVAAAAYETAYGL	241		
Query 246	TVPPPPIAENRAELMILIATNLLGQNT	PAIAVNEAEYGEWMAQDAAAMFGYAAATATATA	305		
Sbjct 242	TVPPPPIAENRAELMILIATNLLGQNT	PAIAVNEAEYGEWMAQDAAAMFGYAAATATATA	301		
Query 306	TLLPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEE	ASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKL	365		
Sbjct 302	TLLPFEEAPEMTSAGGLLEQAAAVEE	ASDTAAANQLMNNVPQALQQLAQPTQGTTPSSKL	361		
Query 366	GGLWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMS	MNTNSGVSMNTLSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQN	425		
Sbjct 362	GGLWKTVSPHRSPISNMVSMANNHMS	MNTNSGVSMNTLSSMLKGFAPAAAAQAVQTAAQN	421		
Query 426	GVRAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANL	GRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLT	485		
Sbjct 422	GVRAMSSLGSSLGSSGLGGGVAANL	GRAASVGSLSVPQAWAAANQAVTPAARALPLTSLT	481		
Query 486	SAAERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGL	SGVLRVPPRPVYMPHSPAAGDIAPPALSQDRFA	545		
Sbjct 482	SAAERGPQMLGGLPVGQMGARAGGGL	SGVLRVPPRPVYMPHSPAAGDIAPPALSQDRFA	541		
Query 546	DFPALPLDPSAMVAQVGPQVNVINTK	LGYNNAVAGAGTGIVDPNGVVLNNHVIAGATDI	605		
Sbjct 542	DFPALPLDPSAMVAQVGPQVNVINTK	LGYNNAVAGAGTGIVDPNGVVLNNHVIAGATDI	601		
Query 606	NAFSVSGSQTYGVDVVGVDRTQDVA	VLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQG	665		
Sbjct 602	NAFSVSGSQTYGVDVVGVDRTQDVA	VLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEPVVMGNSGGQG	661		
Query 666	GTPRAVPGRVVALGQTVQASDSL	TGAEETLNGLIQFDAAIQPGDGGPVVNLGQVVGMM	725		
Sbjct 662	GTPRAVPGRVVALGQTVQASDSL	TGAEETLNGLIQFDAAIQPGDAGGPVVNLGQVVGMM	721		
Query 726	TAAS	729			
Sbjct 722	TAAS	725			