

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
RAD:	13-169462- -4	FECHA:	2014-11-11 16:37:36
DEP:	2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE:	378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA:	11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS:	11
ACT:	519 PRESENTACION		

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON

Asunto: Radicación: 13-169462- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 14278
 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/US2011/066470				
Fecha de Presentación Internacional	21/12/2011				

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- 169462-00000-0000	17/Julio/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13- 169462-00000-0000	17/Julio/2013
Dibujos:	Radicado N° 13- 169462-00000-0000	17/Julio/2013
Secuencias:	Radicado N° 13- 169462-00000-0000	17/Julio/2013
Prioridad:	US 12/974,739	21/Diciembre/2010
	US 61/529,682	31/Agosto/2011

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 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 78 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 13-169462-00000-0000.

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS ANTI – P SELECTINA Y MÉTODOS PARA SU USO E IDENTIFICACIÓN”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar métodos para la prevención, reducción o inhibición de la inflamación y para el tratamiento de procesos continuados en enfermedades inflamatorias y trombóticas como la vaso oclusión en la enfermedad de células falciformes (ECF).

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos de doble función, con la P – selectiva como diana, que permiten el bloqueo de la unión de la P – selectina al ligando PSGL – 1 y la disociación de los complejos preformados de P – selectina/PSGL – 1, bloqueando así la adherencia de las células sanguíneas que contribuyen a la vaso oclusión en ECF y otros trastornos trombóticos.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K39/00

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

El objeto de las reivindicaciones 1 - 18 no se considera una invención, por cuanto en su encabezado se define un anticuerpo a partir de su epítipo conformacional dentro de las posiciones 1 – 35 de la secuencia de aminoácidos SEC ID NO: 1, la cual corresponde a una secuencia aislada de *Homo sapiens*, tal y como se encuentra en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, por lo anterior se concluye que el anticuerpo no puede ser objeto de patente de conformidad con lo dispuesto en el artículo 15 lit. b) de la referida Decisión 486.

Puesto que la secuencia proteica reclamada corresponde a una secuencia aislada divulgada en el estado de la técnica, no pueden ser objeto de patente como se muestra en el alineamiento a continuación:

SEQ ID NO: 1

WTYHYSTKAY SWNISRKYCQ NRYTDLVAIQ NKNEIDYLNK VLPYYSSYYW IGIRKNNKTW TWVGTKALT NEAENWADNE PNNKRNNEDC VEIYIKSPSA PGKWNDHCL
KKKHALCYTA SCQDMSCSKQ GECLETIGNY TCSCYPGFYG PECEYVRECG ELELPQHVLN NCSHPLGNFS FNSQCSFHCT DGYQVNGPSK LECLASGIWT NKPPQCLAAQ
CPPLKIPERG NMTCLHSAKA FQHQSSESFS CEEGFALVGP EVVQCTASGV WTAPAPVCK

SEQ ID: gb AAN06828.1

WTYHYSTKAY SWNISRKYCQ NRYTDLVAIQ NKNEIDYLNK VLPYYSSYYW IGIRKNNKTW TWVGTKALT NEAENWADNE PNNKRNNEDC VEIYIKSPSA PGKWNDHCL
KKKHALCYTA SCQDMSCSKQ GECLETIGNY TCSCYPGFYG PECEYVRECG ELELPQHVLN NCSHPLGNFS FNSQCSFHCT DGYQVNGPSK LECLASGIWT NKPPQCLAAQ
CPPLKIPERG NMTCLHSAKA FQHQSSESFS CEEGFALVGP EVVQCTASGV WTAPAPVCK

5. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales (a) – (d))

El objeto de las reivindicaciones 25 – 46 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

Se recuerda al solicitante que los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales no son patentables. Adicionalmente los tratamientos profilácticos o preventivos, tampoco son objeto de patentabilidad.

6. De la solicitud de patente

Titulo

El título de la solicitud de la patente de invención contiene la palabra “usos” y de acuerdo con el Art. 14 D 486, los usos no son patentables, por lo cual se sugiere a la solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- Las reivindicaciones 1 – 5 y 17 no son claras porque el anticuerpo aislado o fragmento de unión del mismo se encuentra definido a partir de su unión a un epítoto conformacional de la proteína P – selectina y no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales. Se le recuerda a la solicitante que un anticuerpo debe ser caracterizado a partir de su estructura y no puede ser definido en términos de su mecanismo de interacción con el epítoto, ya que esto no permite su diferenciación con el estado de la técnica.
- 2- Las reivindicaciones 6 – 11, 17 no son claras porque definen el anticuerpo o fragmento de unión aislado en términos de su resultado alcanzar que da cuenta de su afinidad y mecanismo de acción al indicar que se bloquee la unión de la P – selectina al ligando PSGL – 1, causa la disociación del complejo P – selectina – PSGL – 1 y que afecta la función de esta proteína como mediadora en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales durante los procesos inflamatorios. 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.
- 3- Las reivindicaciones 1 – 17 no son claras porque el anticuerpo o fragmento de unión aislado no se encuentra caracterizado a partir de su estructura completa. Se recuerda a la solicitante que es necesario mencionar las secuencias completas que conforman la cadena ligera y la cadena pesada, las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR’s que conforman ambas cadenas, con su respectivo SEQ ID NO. De esta manera será posible compararlo con el estado de la técnica.
- 4- Las reivindicaciones 18, 22 - 24 no son claras porque el anticuerpo aislado o fragmento de unión del mismo no se encuentra definido a partir de sus características técnicas esenciales, es decir su estructura y se afirma que este es un anticuerpo monoclonal derivado del hibridoma ATCC No. PTA 12154 o un anticuerpo humanizado que comprende las CDRs del mencionado anticuerpo monoclonal. Se le recuerda a la solicitante que según el Artículo 29 de la decisión 486, el certificado de depósito de material biológico debe ser adjuntado cuando no es posible describir la materia reclamada en términos estructurales que permitan a la persona normalmente versada en la materia entender el alcance de la invención. En el caso de anticuerpos, puesto que son macromoléculas, estos deben ser definidos por las secuencias completas que conforman la cadena ligera y la cadena pesada, las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR’s que conforman ambas cadenas, con su respectivo SEQ ID NO y el certificado de depósito corresponde a una información complementaria, pero que por sí sola es insuficiente para caracterizar el anticuerpo.
- 5- Las reivindicaciones 20 - 21 carecen de sustento ya que no describen ni identifican el proceso para producir células transformadas como una línea celular. Se sugiere al solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada especificando la línea celular a ser transformada especificando su origen y tipo de célula.
- 6- Las reivindicaciones 15, 23 y 53 no son claras porque hacen referencia a elementos de la descripción y no se define el anticuerpo a partir de sus características técnicas estructurales mencionando las secuencias de aminoácidos que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, con su respectivo SEQ ID NO, o las secuencias variables de la cadena ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR’s que conforman

ambas cadenas. Se le recuerda a la solicitante que las reivindicaciones deben ser claras por sí solas y no se pueden hacer referencia a figuras, tablas, dibujos o a elementos de la descripción ya que no es posible realizar una comparación estructural con el estado de la técnica, sobre la base de una referencia o figura.

- 7- Las reivindicaciones 47 – 53 no son claras ya que definen un método para bloquear la unión célula a célula del ligando 1 de la glicoproteína P – selectina (PSGL – 1) a la P – selectina, a partir de su resultado alcanzar, que da cuenta de las características estructurales del epítipo conformacional de la P – selectina, de su afinidad y mecanismo de acción al indicar que se bloquea la unión de la P – selectina al ligando PSGL – 1, causa la disociación del complejo P – selectina – PSGL – 1, y que afecta la función de esta proteína como mediadora en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales durante los procesos inflamatorios y no se define en términos de una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que permitan la implementación del método. Por otra parte, dichas reivindicaciones 47 y 54 deben especificar que el método se lleva a cabo in vitro dentro de su encabezado.
- 8- Las reivindicaciones 54 – 63 no son claras ya que definen un método de tamizaje a partir de su resultado alcanzar, que da cuenta de su afinidad y mecanismo de acción al indicar que se bloquea la unión de la P – selectina al ligando PSGL – 1, causa la disociación del complejo P – selectina – PSGL – 1 y que afecta la función de esta proteína como mediadora en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales durante los procesos inflamatorios y no se define en términos de una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que permitan la implementación del método.
- 9- Las reivindicaciones 64 – 71 no son claras ya que definen un método para caracterizar un anticuerpo a partir de su resultado alcanzar, que da cuenta de su afinidad y mecanismo de acción al indicar que se bloquea la unión de la P – selectina al ligando PSGL – 1, causa la disociación del complejo P – selectina – PSGL – 1 y que afecta la función de esta proteína como mediadora en la adhesión de leucocitos a las células endoteliales durante los procesos inflamatorios y no se define en términos de una secuencia lógica de etapas y condiciones específicas que permitan la implementación del método.

Descripción (Art 28 D 486)

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, deben presentarse las listas en forma separada de la descripción, bajo el título: “Listado de secuencias” y anexarlas en formato digital.

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa, especificando la estructura del anticuerpo anti – P – selectina reclamado en la presente solicitud. Al respecto se le informa a la solicitante que según Artículo 29 de la decisión 486 el certificado de depósito de material biológico debe ser adjuntado cuando no es posible describir la materia reclamada en términos estructurales que permitan a la persona normalmente versada en la materia entender el alcance de la invención. En el caso de anticuerpos, puesto que son macromoléculas, estos deben ser definidos por las secuencias completas que conforman la cadena ligera y la cadena pesada, las secuencias de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR’s que conforman ambas cadenas, con su respectivo SEQ ID NO y el certificado de depósito corresponde a una información complementaria, pero que por sí sola es insuficiente para caracterizar el anticuerpo.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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: diciembre 21 de 2010, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US2010/0209423A1	Methods of inhibiting the binding of P – selectin to PSGL - 1	19/Agosto/2010
D2	US2009/0285812A1	Anti – PSGL – 1 antibodies and methods of identification and use	19/Noviembre/2009
D3	US005593882A	Selectin variants	14/Enero/1997

El documento D1¹ divulga anticuerpos caracterizados porque estos se unen a la proteína P – selectina y no se enlazan al factor del sistema complemento humano C1q. Preferiblemente dichos anticuerpos no se enlazan al receptor humano Fcy sobre las células NK y de acuerdo a la invención contienen una región derivada Fc de origen humano. Los anticuerpos son humanizados o anticuerpos humanos y presentan propiedades beneficiosas para los pacientes que sufren de desordenes inflamatorios y trombóticos, como los originados especialmente por la enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD) y la isquemia crítica en extremidades inferiores (CLI) (Pág. 1, párr. 8).

El documento D2² divulga anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno que se unen con alta especificidad y afinidad al ligando PSGL – 1, bloqueando la unión de la proteína P – selectina y de las quimoquinas a este ligando, expresado sobre leucocitos, linfocitos y células endoteliales, inhibiendo así la migración y el desplazamiento de estas células. Se divulgan métodos terapéuticos para emplear estos anticuerpos en desordenes inflamatorios y trombóticos en humanos (Abstract).

El documento D3³ divulga la identificación de dominios tipo lectina en regiones específicas de las secuencias de aminoácidos de las proteínas selectinas, que son críticos para la interacción de los receptores de selectinas y sus ligandos. También se desarrollan secuencias de aminoácidos variantes de las selectinas para el mejoramiento de las propiedades de unión al ligando, en particular se incrementa la afinidad cuando se compara con la unión de la selectina nativa a sus ligandos (Col. 3, Párr. 2 - 5).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 19 consiste en *“Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión aislado de la reivindicación 1, dispuesto dentro de un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable (Radicado N° 13- 169462-00000-0000)”*.

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

Características Esenciales	D1
Composición	Composiciones farmacéuticas que comprenden uno o una combinación de anticuerpos monoclonales de la invención (Pág. 12, Párr. 117 - 118).
Anticuerpo o fragmento de unión aislado de la reivindicación 1	Anticuerpo de unión específica a la proteína P – selectina que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, caracterizadas por tres secuencias CDRs especificadas por las SEQ ID NO divulgadas en la invención (Pág. 4, Párr. 31 - 32).

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2010209423&KC=&locale=en_EP&FT=E

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2009285812&KC=&locale=en_EP&FT=E

3 http://www.lens.org/lens/patent/US_5593882_A

Transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable	El transportador puede ser una solución salina isotónica, etanol, glicerol, propilenglicol entre otros o una mezcla de los mismos (Pág. 13, Párr. 128).
---	---

Las características esenciales de *“Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión aislado de la reivindicación 1, dispuesto dentro de un transportador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, Radicado N° 13- 169462-00000-0000”* de la reivindicación 19, habían sido divulgadas previamente en el documento D1, en el cual se divulga el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o una combinación de anticuerpos monoclonales anti – P – selectina y al menos excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 12, Párr. 117 - 118).

En consecuencia, la reivindicación 19 no es nueva o carece de novedad, según lo divulgado en los documento D1.

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 47 consiste en *“Un método para bloquear la unión célula a célula del ligando 1 de la glucoproteína P – selectina (PSGL – 1) a la P – selectina, que comprende: Administrar a plaquetas activadas, leucocitos, linfocitos, y/o eritrocitos falciformes un anticuerpo o fragmento de unión del mismo el cual específicamente se une a un epítope conformacional de P – selectina que se encuentra dentro de las posiciones de aminoácidos 1 – 35 de la SEQ ID: 1 (Radicado N° 13- 169462-00000-0000)”*.

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

Características esenciales	D1	D3
Método para bloquear la unión célula a célula del ligando 1 de la glucoproteína P – selectina (PSGL – 1) a la P – selectina	Se realiza un ensayo en el cual se muestra la actividad inhibitoria de los anticuerpos anti-P-selectina en el que se mide la adhesión de plaquetas activadas por trombina a las células HL60 (Estudios de adhesión en células endoteliales con una línea celular leucocitaria (HL-60)) (Pág. 1, Párr. 10, Figura 2). HL60 expresa el ligando PSGL – 1 (Pág. 6, Párr. 55).	
Administrar a plaquetas activadas, leucocitos, linfocitos, y/o eritrocitos falciformes un anticuerpo o fragmento de unión del mismo	Los anticuerpos anti-P-selectina de la invención inhiben la adhesión de células de la línea celular leucocitaria HL60 a la proteína P – selectina purificada con valores medidos de IC50. Se inhibe la adhesión la línea celular leucocitaria HL60 a plaquetas activadas (Pág. 6, Párr. 56).	
Anticuerpo que se une específicamente a un epítope conformacional de P – selectina que se encuentra dentro de las posiciones de aminoácidos 1 – 35 de la SEQ ID: 1	Anticuerpo de unión específica a la proteína P – selectina que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, caracterizadas por tres secuencias CDRs especificadas por las SEQ ID NO divulgadas en la invención (Pág. 4, Párr. 31 - 32).	Dominio de lectina de la proteína P – selectina divulgado en la SEQ ID NO: 39 correspondiente al epítipo de unión al ligando (Col. 9, Párr. 4.). Se evidencia 100% de identidad en las posiciones de aminoácidos 1 – 35 de las SEQ ID NO: 1 de la solicitud con la SEQ ID NO: 39 (Col. 61 – 62).

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 47 porque divulga una metodología para bloquear la unión célula – célula que comprende la administración de los anticuerpos anti – P – selectina a células de la línea celular leucocitaria HL60, las cuales expresan el ligando 1 de la glucoproteína P – selectina (PSGL – 1) (Pág. 6, Párr. 55). Los anticuerpos anti-P-selectina inhiben la adhesión de células de la línea celular leucocitaria HL60 a la proteína P – selectina purificada con valores

medidos de IC50. Se inhibe la adhesión la línea celular leucocitaria HL60 a plaquetas activadas (Pág. 6, Párr. 56). Adicionalmente el documento D1 divulga un método de caracterización in vitro en cultivo de tejidos para la producción de anticuerpos anti – P – selectina que permite establecer la inhibición de la unión de P – selectina al ligando PSGL - 1, mediante la unión de anticuerpos anti – P – selectina desarrollados en la invención (Pág. 6 y 12, Párr. 55 y 114). La invención desarrolla variantes de anticuerpos anti – P – selectina, obtenidos a partir de la adición, delección y/o sustituciones de uno o más aminoácidos en una o más regiones constantes o variables. Preferiblemente se realizan entre dos y cinco sustituciones de aminoácidos en la región variable del anticuerpo parental. Las variantes realizadas, retienen la habilidad de unirse al epítipo de la proteína P – selectina humana, presentando una mayor afinidad de unión incrementada en cuatro veces comparada con la afinidad del anticuerpo parental. Esto ha permitido mejorar los tratamientos para las enfermedades inflamatorias y trombóticas (Pág. 7, Párr. 65 - 67). También se divulga el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o una combinación de anticuerpos monoclonales anti – P – selectina y al menos excipiente farmacéuticamente aceptable (Pág. 12, Párr. 117 - 118).

Finalmente es claro que la metodología para la caracterización de anticuerpo anti – P – selectina divulgada en el documento D1, permitiría a una persona versada en la materia desarrollar metodologías de caracterización de anticuerpos, empleando las modificaciones de aminoácidos realizadas en las regiones variables de un anticuerpo parental para el establecer la capacidad de disociación del complejo formado entre la P – selectina y el ligando PSGL – 1.

En cuanto al documento D3 divulga variantes de las proteínas selectinas las cuales presentan modificaciones de aminoácidos en uno o varios sitios del dominio específico de lectinas, que corresponde al sitio de unión específico (epítipo), reconocido por anticuerpos monoclonales bloqueantes (Abstract). Adicionalmente se relaciona la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 39 la cual presenta 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 dentro de las posiciones de aminoácidos 1 – 35 (Col. 61 – 62).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 47 y el método para bloquear la unión célula a célula del ligando 1 de la glicoproteína P – selectina (PSGL -1) divulgado en el documento D1, consiste en la secuencia de aminoácidos que caracteriza al epítipo conformacional de P – selectina que se encuentra dentro de las posiciones de aminoácidos 1 – 35, la cual es reconocida por un anticuerpo anti – P – selectina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un método para bloquear la unión célula a célula del ligando 1 de la glicoproteína P – selectina (PSGL -1) alternativo capaz de bloquear la función de la proteína P – selectina inhibiendo la unión de células endoteliales o plaquetas activadas a leucocitos, linfocitos y/o plaquetas etc, mediante la administración de un anticuerpo anti – P – selectina”.

Sin embargo, el documento D3 divulga la identificación de las secuencias de aminoácidos correspondientes a los dominios de lectina presentes en las proteínas selectinas y se afirma que estos dominios son críticos para la interacción de los receptores de las selectinas y sus ligandos. Adicionalmente se revela la preparación de variantes en las secuencias de aminoácidos de los dominios de lectina que mejoran las propiedades de unión al ligando, y en particular incrementan su afinidad, al compararse con la respectiva selectina nativa. (El ligando puede ser un anticuerpo monoclonal) (Col. 3, Párr. 3 - 4). Específicamente se estableció que los residuos de aminoácidos de las selectinas principalmente involucran el reconocimiento de carbohidratos y se encuentran sobre la superficie del dominio de lectina en epítopos conformacionales que comprenden un bucle disulfuro dentro de los dominios N y C terminal del polipéptido (Col. 3, Párr. 8 - Col. 4, Párr. 1). También se divulga que el Dominio de lectina de la proteína P – selectina especificado en la SEQ ID NO: 39 correspondiente al epítipo de unión al ligando (Col. 9, Párr. 4.), presenta un 100% de identidad en las posiciones de aminoácidos 1 – 35 con la SEQ ID NO: 1 divulgada en la actual solicitud (Col. 61 – 62). Finalmente se divulgan metodologías para la caracterización y producción de anticuerpos monoclonales capaces de inhibir la unión de los diferentes

mutantes de selectinas (P, E o L) desarrollados en esta invención a su respectivo ligando nativo (Col.12, Párr. 2 – 3, Ejemplo 1), lo que permitiría a una persona versada en la materia desarrollar metodologías de caracterización de anticuerpos, para el establecer la capacidad de disociación del complejo formado entre la P – selectina y el ligando PSGL – 1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la secuencia de aminoácidos que comprende el epítope conformacional de la proteína P – selectina que se une específicamente a un anticuerpo anti – P –selectina (Col. 61 - 62), divulgada en el documento D3 en el método para bloquear la unión célula a célula divulgado en el documento D1 para el llegar así al objeto de la reivindicación 47 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 47 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 48 - 53, 64 - 71 no mencionan alguna característica que haga inventivo el método de la reivindicación 47, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 54 consiste en *“Un método de tamizaje, que comprende: exponer un epítope conformacional de P – selectina a un anticuerpo de prueba capaz de ligar al epítope conformacional, formar un complejo epítope – anticuerpo de prueba; exponer el complejo epítope- anticuerpo de prueba a un PSGL – 1 o un mimético de PSGL – 1 capaz de ligar la P – selectina; y concluir que el anticuerpo de prueba bloquea la unión de PSGL – 1 a P-selectina cuando el PSGL – 1 o mimético de PSGL – 1 no es capaz de ligar el complejo epítope – anticuerpo de prueba (Radicado N° 13- 169462-00000-0000)”*.

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

Características esenciales	D2	D3
Método de tamizaje	Método de tamizaje para un compuesto inhibidor que específicamente se une al ligando PSGL – 1. Método de identificación de anticuerpos los cuales se unen a PSGL – 1 (Pág. 15, Párr. 134 - 136).	
Exponer un epítope conformacional de P – selectina a un anticuerpo de prueba capaz de ligar al epítope conformacional	Exponer el ligando PSGL – 1 a un anticuerpo de prueba formando un complejo PSGL – 1 – anticuerpo de prueba, exponiendo este complejo a una proteína P – selectina capaz de unirse al ligando PSGL – 1. La P – selectina puede ser recombinante o estar en forma soluble, o estar en fragmentos que comprendan el dominio de lectina (Pág. 15, Párr. 134 - 136).	Dominio de lectina de la proteína P – selectina divulgado en la SEQ ID NO: 39 correspondiente al epítope de unión al ligando (Col. 9, Párr. 4,).
Formar un complejo epítope – anticuerpo de prueba		Se evidencia 100% de identidad en las posiciones de aminoácidos 1 – 35 de las SEQ ID NO: 1 de la solicitud con la SEQ ID NO: 39 (Col. 61 – 62).
Exponer el complejo epítope- anticuerpo de prueba a un PSGL – 1 o un mimético de PSGL – 1 capaz de ligar la P – selectina		

El documento D2 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 54, porque divulga un método de tamizaje que comprende ensayos *in vitro* que pueden ser usados para medir la unión de selectinas y quimoquinas al ligando PSGL – 1, e identificar el bloqueo de anticuerpos anti – PSGL – 1. Los anticuerpos de prueba pueden

ser tamizados por su capacidad de función dual con una serie de ensayos para identificar aquellos anticuerpos que se unen al ligando PSGL – 1 y bloquean la unión sobre el mismo epítipo para la proteína P – selectina, L – selectina y quimoquinas. Previamente identificados se ha demostrado que los anticuerpos anti – PSGL – 1, bloquean la unión de la P – selectina y L – selectina a PSGL – 1 y la unión de los neutrófilos a las células endoteliales activadas (Pág. 15, Párr. 134 - 136).

En cuanto al documento D3 divulga variantes de las proteínas selectinas las cuales presentan modificaciones de aminoácidos en uno o varios sitios del dominio específico de lectinas, que corresponde al sitio de unión específico (epítipo), reconocido por anticuerpos monoclonales bloqueantes (Abstract). Adicionalmente se relaciona la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 39 la cual presenta 100% de identidad con la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 1 dentro de las posiciones de aminoácidos 1 – 35 (Col. 61 – 62).

Por otro lado el documento D3 divulga un sustrato de prueba que comprende un sustrato de soporte y un epítipo conformacional (registrado en la SEQ ID NO: 1), el cual se une al sustrato de soporte. Este se desarrolla mediante la preparación de agregados intramoleculares de las variantes de selectina, así como para el entrecruzamiento de las variantes de selectina en una matriz de soporte insoluble en agua o superficie para su uso en ensayos o purificación por afinidad (Col. 19, Párr. 2).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 47 y el método de tamizaje divulgado en el documento D2, consiste en la secuencia de aminoácidos que caracteriza al epítipo conformacional de P – selectina que se encuentra dentro de las posiciones de aminoácidos 1 – 35, la cual es reconocida por un anticuerpo anti – P – selectina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un método de tamizaje alternativo que permita identificar que los anticuerpos anti – P – selectina, bloquean la unión de la proteína P – selectina al ligando PSGL - 1”.

Sin embargo, el documento D3 divulga la identificación de las secuencias de aminoácidos correspondientes a los dominios de lectina presentes en las proteínas selectinas y se afirma que estos dominios son críticos para la interacción de los receptores de las selectinas y sus ligandos. Adicionalmente se revela la preparación de variantes en las secuencias de aminoácidos de los dominios de lectina que mejoran las propiedades de unión al ligando, y en particular incrementan su afinidad, al compararse con la respectiva selectina nativa. (El ligando puede ser un anticuerpo monoclonal) (Col. 3, Párr. 3 - 4). Específicamente se estableció que los residuos de aminoácidos de las selectinas principalmente involucran el reconocimiento de carbohidratos y se encuentran sobre la superficie del dominio de lectina en epítopos conformacionales que comprenden un bucle disulfuro dentro de los dominios N y C terminal del polipéptido (Col. 3, Párr. 8 - Col. 4, Párr. 1). También se divulga que el Dominio de lectina de la proteína P – selectina especificado en la SEQ ID NO: 39 correspondiente al epítipo de unión al ligando (Col. 9, Párr. 4.), presenta un 100% de identidad en las posiciones de aminoácidos 1 – 35 con la SEQ ID NO: 1 divulgada en la actual solicitud (Col. 61 – 62). Finalmente se divulgan metodologías para la caracterización y producción de anticuerpos monoclonales capaces de inhibir la unión de los diferentes mutantes de selectinas (P, E o L) desarrollados en esta invención a su respectivo ligando nativo (Col.12, Párr. 2 – 3, Ejemplo 1), lo que permitiría a una persona versada en la materia desarrollar metodologías de caracterización de anticuerpos, para el establecer la capacidad de disociación del complejo formado entre la P – selectina y el ligando PSGL – 1.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la secuencia de aminoácidos que comprende el epítipo conformacional de la proteína P – selectina que se une específicamente a un anticuerpo anti – P –selectina (Col. 61 - 62), divulgada en el documento D3, en el método de tamizaje que permite la identificación de los anticuerpos anti – P – selectina, que bloquean la unión de la proteína P – selectina al ligando PSGL – 1, divulgado en el documento D2 para el llegar así al objeto de la reivindicación 54 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 54 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicaciones dependientes 55 - 63, 72 - 78 no mencionan alguna característica que haga inventivo el método de la reivindicación 54, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

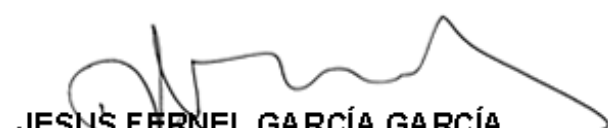
Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US2010/0209423A1	19, 47 - 53 y 64 - 71	Novedad/Nivel inventivo
D2	US2009/0285812A1	54 - 63, 72 - 78	Nivel inventivo
D3	US005593882A	54 - 63, 72 - 78	Nivel inventivo

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 2014-11-18

Elaboró: Mario Andres Forero

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon