

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 4 de febrero de 2009, con el N° 09-010531-00000-0000, por las sociedades The Trustees of Columbia University in the City of New York, The Regents of the University of Michigan y University of Kentucky Research Foundation (Fl. 452), entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES ANTI-COCAÍNA Y TRATAMIENTO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2007/015762 del 10 de julio de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 615 del 20 de abril de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 13982 y notificado por fijación en lista el 14 de agosto de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 620 a 635 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 09-010531-00009-0000 del 20 de diciembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 24 (Fls. 650 a 654) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina "*Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 24 contenidas en los folios 650 a 654, no

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

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

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

6.2. 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 invocada, es decir, el 10 de julio de 2006.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Bresler M., <i>et.al.</i> Appl. Environ. Microbiol. Vol 66 (3): 904-908	"Gene Cloning and Nucleotide Sequencing and Properties of a Cocaine Esterase from <i>Rhodococcus</i> sp. Strain MB1"	Marzo 2000
D2	Larsen N., <i>et.al.</i> Nature Structural Biology, vol 9(1):17-21	"Crystal structure of a bacterial cocaine esterase"	Enero 2002
D3	Lehman, <i>et.al.</i> Current Opinion in Biotechnology 2001, 12:371-375	"Engineering proteins for thermostability: the use of sequence alignments versus rational design and directed evolution"	2001
D4	Marshall S. <i>et.al.</i> Drug Discovery today. Vol. 8(5):212-221	"Rational design and engineering of therapeutic proteins"	Marzo 2003

El documento D1 divulga la secuencia nucleótida y aminoácida, así como las propiedades físico-químicas de la cocaína esterasa de *Rhodococcus* sp., tipo MB1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

(resumen, Fl. 624).

El documento D2 divulga la primera estructura de una enzima que degrada cocaína, la esterasa bacteriana *cocE*, hidroliza cocaína farmacológicamente activa un metabolito no-psicoactivo, con una tasa más rápida que otras esterases de cocaína conocidas (resumen, Fl. 627).

El documento D3 divulga técnicas de evolución dirigida para la ingeniería de proteínas para obtener termoestabilidad y ampliar así el uso industrial de las proteínas recombinantes (resumen, Fl. 630).

El documento D4 divulga técnicas empleadas para optimizar proteínas terapéuticas, indicando entre otras técnicas el desarrollo de mutaciones específicas, patrones de fusión o modificaciones químicas que confieren las propiedades deseadas (resumen, Fl. 632).

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En el presente caso, los compuestos reclamados en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: *"Un polipéptido de cocaína esterasa (CocE) mutante aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ N°1, que presenta por lo menos una sustitución, adición o delección en donde por lo menos una sustitución, adición o delección se selecciona del grupo que consiste de L163V; V225I; I218L; A310D; A149S; S159A; S265A; S56G; W220A; S140A; F189L; A193D; T254R; N42V; V262L; L508G; Y152H; V160A; T172R; Y532F; T74S; W285T; L146P; D533S; A194R; G173Q; C477T; K531A; R41I; L119A; K46A; F84Y; T172R-G173Q; L169K; F189A; N197K; R182K; F189K; V190K; Q191K; A194K; I175G-G-A186; y T176-G-G-D185; y el polipéptido mutante CocE tiene actividad esterasa con termoestabilidad incrementada a 37°C comparado con el CocE de tipo silvestre que presenta una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°1"* (Fl. 650).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D3, que representan el estado de la técnica:

Tabla 1

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

Características esenciales	D1	D3
Polipéptido de cocaína esterasa mutante	Polipéptido de cocaína esterasa silvestre (resumen)	Polipéptidos recombinantes termoestables
Secuencia de aminoácidos SEQ N°1	Secuencia de aminoácidos AF173165 100% idéntica a la SEQ N°1 (Pág 905, col der; Fig. 2)	
Por lo menos una sustitución, adición o delección se selecciona del grupo que consiste de L163V; V225I; I218L; A310D; A149S; S159A; S265A; S56G; W220A; S140A; F189L; A193D; T254R; N42V; V262L; L508G; Y152H; V160A; T172R; Y532F; T74S; W285T; L146P; D533S; A194R; G173Q; C477T; K531A; R41I; L119A; K46A; F84Y; T172R- G173Q; L169K; F189A; N197K; R182K; F189K; V190K; Q191K; A194K; I175G-G-A186; y T176-G-G-D185	No menciona	Técnicas de diseño computacional/racional (Pág. 371), para obtener proteínas recombinantes termoestables
Polipéptido mutante CocE tiene actividad esterasa con termoestabilidad incrementada a 37°C	Polipéptido cocE con actividad a 30°C (Pág. 905 col der párr. 3)	

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

Fig. 1. Alineamiento entre las esterases de cocaína cocE de la solicitud y D1. Query: secuencia SEQ N°1 solicitud; Subject: Genbank Access: AF173165 de D1.

>sp|Q9L9D7.1|COCE RHOSM RecName: Full=Cocaine esterase
gb|AAF42807.1|AF173165 1 cocaine esterase [Rhodococcus sp. MB1 'Bresler 1999']
Length=574

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

Score = 1903 bits (4320), Expect = 0.0			
Identities = 574/574 (100%), Positives = 574/574 (100%), Gaps = 0/574 (0%)			
Query	1	MVDGNYSVASNMVPMRDGVRLAVDL YRPDADGPVPVLLVRNPYDKFDVFAWSTQSTNWL	60
Sbjct	1	MVDGNYSVASNMVPMRDGVRLAVDL YRPDADGPVPVLLVRNPYDKFDVFAWSTQSTNWL	60
Query	61	EFVRDGYAVVIQDTRGLFASEGEFVPHVDDEADAEDTL SWILEQAWCDGNVGMFGVSYLG	120
Sbjct	61	EFVRDGYAVVIQDTRGLFASEGEFVPHVDDEADAEDTL SWILEQAWCDGNVGMFGVSYLG	120
Query	121	VTQWQAAVSGVGGLKAIAPSMASADLYRAPWYGGGALSVEALLGWSALIGTGLITSRSD	180
Sbjct	121	VTQWQAAVSGVGGLKAIAPSMASADLYRAPWYGGGALSVEALLGWSALIGTGLITSRSD	180
Query	181	ARPEDAADFVQLAAILNDVAGAASVTPLAEQPLLGR LIPWIDQVVDHPDNDESQWQSISL	240
Sbjct	181	ARPEDAADFVQLAAILNDVAGAASVTPLAEQPLLGR LIPWIDQVVDHPDNDESQWQSISL	240
Query	241	FERLGGLATPALITAGWYDGFVGESLRTFVAVKDNADARLVVGPWSHSNLTGRNADRKFG	300
Sbjct	241	FERLGGLATPALITAGWYDGFVGESLRTFVAVKDNADARLVVGPWSHSNLTGRNADRKFG	300
Query	301	IAATYPIQEATTMHKAFFDRHLRGETDALAGVPKVR LFMGIDEWRDETOWPLPDTAYTP	360
Sbjct	301	IAATYPIQEATTMHKAFFDRHLRGETDALAGVPKVR LFMGIDEWRDETOWPLPDTAYTP	360
Query	361	FYLGSGGAANTSTGGGTLSTSISGTESADTYLYDPADPVPSLGGTLLFHNGDNGPADQRP	420
Sbjct	361	FYLGSGGAANTSTGGGTLSTSISGTESADTYLYDPADPVPSLGGTLLFHNGDNGPADQRP	420
Query	421	IHDRDDVLCYSTEVLTDPEVTGTVSARLFVSSSAVDTDFTAKLVDVFPDGRAIALCDGI	480
Sbjct	421	IHDRDDVLCYSTEVLTDPEVTGTVSARLFVSSSAVDTDFTAKLVDVFPDGRAIALCDGI	480
Query	481	VRMRYRETLVNPTLIEAGEIYEVAIDMLATSNVFLPGHRIMVQVSSSNFPKYDRNSNTGG	540
Sbjct	481	VRMRYRETLVNPTLIEAGEIYEVAIDMLATSNVFLPGHRIMVQVSSSNFPKYDRNSNTGG	540
Query	541	VIAREQLEEMCTAVNRIHRGPEHPSHIVLP IIKR	574
Sbjct	541	VIAREQLEEMCTAVNRIHRGPEHPSHIVLP IIKR	574

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

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

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

Sin embargo, la forma de producir proteínas termoestables ya había sido divulgada en D3, donde se menciona entre otras técnicas de diseño computacional/racional (Pág. 371), donde se indican tanto algunas mutaciones como los sitios óptimos de acuerdo con la estructura de la proteína, que pueden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

dar lugar a una mayor termoestabilidad.

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

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

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

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

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

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

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

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

El documento D4 divulga numerosas técnicas empleadas para mejorar las propiedades de proteínas terapéuticas, indicando las modificaciones físico-químicas realizadas y su efecto en la proteína. Entre estas técnicas resulta relevante las mutaciones puntuales sugeridas para incrementar entre otras la vida

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

media de la proteína (Pág. 214, 217 columna izq) y las modificaciones tales como la pegilación (Fig 1; Pág. 215, 217) y su efecto sobre la farmacocinética de la misma.

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

Puesto que las reivindicaciones 2 a 24 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, varias de las sustituciones, adiciones o deleciones reclamadas en la reivindicación 1 no presentan efecto sobre la termoestabilidad de la cocaína esterasa. Lo anterior, teniendo en cuenta la información divulgada en el ejemplo 17 de la descripción (Tabla 7), donde de las 38 modificaciones ensayadas solo 9 mostraron efecto de termoestabilidad y las demás no mostraron efecto alguno, sin embargo se reclaman sustituciones sin efecto o sin evidencia de termoestabilidad.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que las modificaciones realizadas a la cocaína esterasa de SEQ ID N°1 previamente divulgada en D1, se hicieron por métodos de diseño racional, mutagénesis aleatoria o mutagénesis del mismo hospedero (Fl. 640 párr. 3), que son métodos comunes en el campo técnico, las modificaciones termoestables no se reconocen como una modificación que implique un nivel inventivo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los documentos D1 o D2 no sugieren las modificaciones realizadas en la secuencia de la CocE para obtener termoestabilidad a 37°C, resulta evidente que ambos documentos mencionaban la actividad de la cocaína esterasa y su utilidad para tratamiento de intoxicación por cocaína. Sin embargo, el aislamiento de esta cocaína esterasa de *Rhodococcus sp.* y los ensayos realizados mostraban su baja tolerancia a temperatura fisiológica, lo que implicaba una necesaria modificación en la secuencia para hacerla una enzima termoestable, útil en el tratamiento en humanos.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

Página 7 de 8

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 1155648584

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 10572

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/09-10531

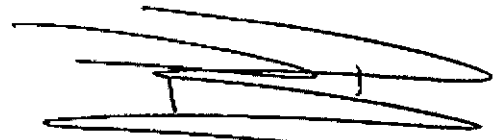
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "COMPOSICIONES ANTI-COCAÍNA Y TRATAMIENTO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a las sociedades The Trustees of Columbia University in the City of New York, The Regents of the University of Michigan y University of Kentucky Research Foundation, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Mar 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor
JUAN PABLO CADENA
jcadena@bc.com.co

Elaboró: Natalia Lamprea Bermudez ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓