

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-113186- -5	FECHA: 2015-06-19 09:40:23
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: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Asunto: Radicación: 14-113186- -5
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 430
Oficio: 6779
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/US2012/062290				
Fecha de Presentación Internacional	26/10/2012				

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° 14-113186-00000-0000	26/Mayo/2014
Reivindicaciones:	Radicado N° 14-113186-00000-0000	26/Mayo/2014
	Radicado N° 14-113186-00001-0000	29/Mayo/2014
Dibujos:	Radicado N° 14-113186-00000-0000	26/Mayo/2014
Secuencias:	Radicado N° 14-113186-00000-0000	26/Mayo/2014
Prioridad:	US 61/553,131	28/Octubre/2011
	US 61/711,208	08/Octubre/2012

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 4 a 7 del Radicado N° 14-113186-00001-0000, 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 25 del capítulo reivindicatorio del Radicado N° 14-113186-00001-0000.

Título de la solicitud: “ANTICUERPOS HUMANIZADOS QUE RECONOCEN LA ALFA – SINUCLEINA”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de generar métodos terapéuticos para el tratamiento o prevención de una enfermedad generada por cuerpos de Lewy o alfa – sinucleinopatías, en las cuales la enfermedad puede ser Parkinson, trastorno de comportamiento de sueño, demencia de los cuerpos de Lewy (DLB) o la atrofia multisistémica (MSA) entre otros trastornos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona anticuerpos que se unen específicamente a la alfa sinucleína humana.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/00, A61K 39/395, C07K 16/00.

5. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1- La reivindicación 1 no es clara, ya que hace referencia a porcentajes de similitud de las secuencias correspondientes a las regiones variables de cadena pesada y ligera reclamadas. Se sugiere a la solicitante caracterizar las posibles variantes estructurales de la secuencias citadas en estas reivindicaciones por sus secuencias completas o por las sustituciones específicas a realizar, las cuales además debe ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO, dichas variantes deben estar completamente sustentadas en la descripción. Por último se recuerda al solicitante que no es correcto realizar definiciones indicando porcentajes de similitud, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia aminoácida exacta a la que se refiere, y la solicitante no ha demostrado que cualquier variante de las secuencias correspondientes a las regiones variables de cadena pesada y ligera reclamadas cumpla con la actividad deseada.
- 2- Las reivindicaciones 1, 15 y 17 no son claras porque la expresión “*excepto que siempre y cuando*” es imprecisa, debido a que no es posible identificar cual es la parte que exceptúa, y cuál es la parte que cumple con el “*siempre y cuando*” al referirse a las cadena pesadas y ligeras que caracterizan el anticuerpo reclamado. Se sugiere a la solicitante modificar la expresión por un término preciso.

- 3- La reivindicación 22 no es clara porque no se especifica la respectiva secuencia de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y de cadena ligera del anticuerpo aislado. Se sugiere a la solicitante modificar la redacción de la reivindicación mencionada y proveer las secuencias completas de los polinucleótidos, las cuales además deben ser adjuntadas en un listado aparte con su respectivo SEQ ID NO.
- 4- La reivindicación 24 carece de sustento ya que no describe ni identifica 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.
- 5- La reivindicación 24 no es clara porque no define el vector especificando el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene.
- 6- La reivindicación 25 no es clara porque no define la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, especificando sus ingredientes, excipientes en las cantidades o proporciones específicas características de dicha composición.

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: 28 de octubre de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO 2010069603 A1	Human anti-alpha-synuclein autoantibodies	24/Junio/2010
D2	MASLIAH E. <i>et al.</i> , 2011. Plos One. Vol. 6, Issue 4, Pág. 1- 17.	Passive Immunization Reduces Behavioral and Neuropathological Deficits in an Alpha-Synuclein Transgenic Model of Lewy Body Disease	21/Julio/2009

El documento D1¹ divulga anticuerpos humanos, así como fragmentos derivados y variantes de los mismos que reconocen y se unen específicamente a la proteína alfa – sinucleína y formas agregadas de esta. Se relaciona el desarrollo de composiciones farmacéuticas y de diagnóstico, las cuales comprenden dichas moléculas de unión, siendo útiles como una herramienta para la identificación de especies tóxicas de alfa – sinucleína presentes en el plasma y en el fluido cerebro espinal (CSF), y como una estrategia de vacunación pasiva para el tratamiento de trastornos relacionados con la agregación de dicha proteína, tales como la enfermedad de Parkinson (PD) (Pág. 1, Párr. 1).

El documento D2² divulga un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la proteína alfa – sinucleína, denominado 9E4, con el cual se investiga si la inmunización pasiva con dicho anticuerpo en el extremo C – terminal (CT) de la proteína alfa – sinucleína, fue capaz de atravesar hacia el sistema nervioso central (SNC) y mejorar las deficiencias asociadas con la acumulación de alfa – sinucleína (Col. 2, pág. 1).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en *“Un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende las tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 11, y*

1 <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2010069603A1&KC=A1&FT=D>

2 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559417>

siendo al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 11, y una cadena ligera que comprende las tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 4, y siendo al menos 95% idéntica a la SEQ ID NO: 4, excepto que siempre y cuando la posición L36 (Numeración de Kabat) pueda ocuparse por Y o F, la posición L83 (Numeración de Kabat) pueda ocuparse por F o L, la posición H73 (Numeración de Kabat) pueda ocuparse por N o D y la posición H93 (Numeración de Kabat) pueda ocuparse por A o S” (Radicado N° 14-113186-00001-0000).

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

Características esenciales	D1	D2
Anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada madura que comprende las tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 11	Anticuerpo monoclonal humano anti – alfa – sinucleína, que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena pesada V _H , que contienen regiones determinantes de complementariedad CDRs (Pág. 91, Rv. 1 – 8, Fig. 1).	Anticuerpo monoclonal humano anti - α - syn, dirigido al extremo C – terminal de la proteína alfa – sinucleína denominado 9E4 (Pág. 2, Col. 2).
Anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera que comprende las tres CDRs de Kabat de la SEQ ID NO: 4	Anticuerpo monoclonal humano anti – alfa – sinucleína, que comprende una secuencia de aminoácidos de cadena ligera V _L , que contienen regiones determinantes de complementariedad CDRs (Pág. 91, Rv. 1 – 8, Fig. 1).	Anticuerpo monoclonal humano anti - α - syn, dirigido al extremo C – terminal de la proteína alfa – sinucleína denominado 9E4 (Pág. 2, Col. 2).
Posición L36, pueda ocuparse por Y o F, la posición L83 pueda ocuparse por F o L, la posición H73 pueda ocuparse por N o D y la posición H93 pueda ocuparse por A o S	No registra	No registra

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga anticuerpos humanos, fragmentos de unión al antígeno o variantes de los mismos, los cuales son capaces específicamente de reconocer la proteína alfa- sinucleína y epítopes de la misma y a diversas conformaciones de dicha proteína (Pág. 13, Párr. 3). Dicho anticuerpo reconoce el fragmento de la región N – terminal, posiciones de aminoácidos 1 – 60, y el fragmento de la región C – terminal, posiciones de aminoácidos 96 – 140 de la proteína alfa- sinucleína (Pág. 96, Rv. 5). Se relacionan moléculas de ácidos nucleicos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera del anticuerpo, las cuales han sido introducidas en vectores de expresión en una célula huésped, por medio de metodologías ampliamente divulgadas en el estado del arte (Pág. 54, párr. 3). También se divulga el desarrollo de composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo anti – alfa – sinucleína, y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 70, párr. 1).

En cuanto al documento D2, divulga una investigación que demuestra que la inmunización pasiva con el anticuerpo 9E4, dirigido hacia el extremo C – terminal de la proteína alfa – sinucleína, es capaz de reducir los déficits de memoria/aprendizaje y promover el aclaramiento de la corteza y de agregados de alfa - sinucleína en el hipocampo en ratones tg que expresan alfa - sinucleína humana (Pág. 12, Col. 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el anticuerpo monoclonal humano anti – alfa – sinucleína divulgado en el documento D1, consiste en las secuencias de aminoácidos que comprenden la región variable de cadena pesada (V_H) y ligera (V_L); en las cuales las posiciones de aminoácidos L36 y L83, pueden ocuparse por Y o F y F o L respectivamente en V_L, y las posiciones H73 y H93 pueden ocuparse por N o D y A o S respectivamente en V_H.

No hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un anticuerpo que se una específicamente a la alfa sinucleína humana, debido a que el documento D1 evidencia resultados conductuales similares a los obtenidos por la solicitante en el ejemplo II (Fig. 3 y

4) del capítulo descriptivo, en los cuales el anticuerpo anti - alfa – sinucleína, mejoró el rendimiento de laberinto de agua, e incrementó los niveles de dicha proteína en plasma en ratones transgénicos alfa – sinucleína para la enfermedad de Parkinson (Pág. 90, ejemplo 4 – Pág. 91, ejemplo 5), de manera que el documento D1 divulga métodos terapéuticos para el tratamiento o prevención de una enfermedad generada por cuerpos de Lewy, o alfa – sinucleinopatías, que resuelven el mismo problema técnico planteado por la presente solicitud.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo proveer un anticuerpo monoclonal humano alternativo que se una de manera específica a la proteína alfa-sinucleína humana, que sea capaz de disminuir la acumulación de la alfa-sinucleína, disminuyendo el riesgo de desarrollar una enfermedad de cuerpos de Lewy”.

Sin embargo, el documento D2 divulga que la inmunización pasiva a partir de anticuerpos dirigidos específicamente hacia el extremo C – terminal de la proteína alfa – sinucleína en el sistema nervioso central (SNC), podría tener un potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades asociadas con la acumulación de dicha proteína, tales como la enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy (DLB), ya que dichos anticuerpo reconocen agregados de alfa – sinucleína en las neuronas afectadas y reducen las alteraciones conductuales y neuropatológicas en alfa – sinucleína en ratones tg (Pág. 15, Col. 1).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría la sugerencia de realizar inmunización pasiva a partir de anticuerpos dirigidos específicamente hacia el extremo C – terminal de la proteína alfa – sinucleína, como un potencial método terapéutico para el tratamiento de enfermedades asociadas con la acumulación de dicha proteína, tales como la enfermedad de Parkinson y demencia de los cuerpos de Lewy (DLB) divulgada en el documento D2, en el procedimiento para la producción de anticuerpos anti – alfa- sinucleína divulgado en el documento D1 para el 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 dependientes 2 – 25, no mencionan alguna característica que haga inventivo el anticuerpo anti - alfa – sinucleína de la reivindicación 1, por lo cual se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2010069603 A1	1 - 25	Nivel inventivo
D2	MASLIAH E. <i>et al.</i> , 2011. Plos One. Vol. 6, Issue 4, Pág. 1- 17.	1 - 25	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.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-23

Elaboró: Mario Andres Forero
Revisó: Sandra Carolina Crespo

INFORME DE BÚSQUEDA DE PATENTES PARA EL RADICADO N° 14 - 113186 - 00001 - 0000						
CRITERIOS PARA LA BÚSQUEDA (anexar pantallazo o reporte en PDF, junto con los boleanos utilizados)						
Palabras clave utilizadas		Anticuerpo alfa sinucleína, alfa – sinucleinopatías, cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica (MSA)				
CLASIFICACIONES INTERNACIONALES UTILIZADAS PARA LA BÚSQUEDA		A61K 39/00 (2006.01), A61K 39/395 (2006.01), C07K 16/00 (2006.01)				
BASES DE DATOS CONSULTADAS.						
Patentscope		Google/patents				
NCBI		PatBase				
Espacenet		Sciencedirect				
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
PCT INTERNATIONAL SEARCH REPORT	28/01/2013	WO2008/011348 A2	1 - 42	Documento definido en el estado general del arte (A)		X
		US2009/0010924 A1	1 - 42	A		X
		US2010/0203631 A1	1 - 42	A	X	
		US7910333 B2	1 - 42	A		X
USPTO	10/11/2013	US7022500 B1	-	-		X
		WO2004039234 A2	-	-		X
DOCUMENTOS ADICIONALES ENCONTRADOS POR EL EXAMINADOR DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DE BÚSQUEDA.						
MASLIAH E. <i>et al.</i> , 2011. Plos One. Vol. 6, Issue 4, Pág. 1- 17. Passive Immunization Reduces Behavioral and Neuropathological Deficits in an Alpha-Synuclein Transgenic Model of Lewy Body Disease						
De Franceschi, G. <i>et al.</i> , 2009. Molecular Insights into the Interaction between α -Synuclein and Docosahexaenoic Acid						
Ruipérez V. <i>et al.</i> , 2010. Alpha-synuclein, lipids and Parkinson's disease						
Chaves R. <i>et al.</i> , 2010. Protein aggregation containing beta – amyloid. Alpha – synuclein and hyperphosphorylated tau in cultured cells of hippocampus, substantia nigra and locus coeruleus after rotenone exposure.						
WO2007/011907 A2						
WO2008/103472 A2						
WO2010/069603 A1						
WO2011/107544 A1						
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	

Búsqueda en PatBase

2) Family number: 33492993 (EP1578253A2)

3) Family number: 31551958 (US2005198694A)

4) Family number: 33492271 (US2005037013A)

5) Family number: 41737642 (US2011124010A)

10) Family number: 48344385 (US2012156234A)

9) Family number: 45549490 (US2011300077A)

BÚSQUEDA DE SECUENCIAS

SEQ ID NO: 8

Document #	Seq ID	E-Value	Similarity	Coverage
US 2014/0275495 A1	8	1.14E-77	100	100
US 2013/0108546 A1	8	1.14E-77	100	100
CA 2853531	10	2.49E-77	100	100
WO 2015/001504 A2	10	2.49E-77	100	100
WO 2013/063516 A1	10	2.49E-77	100	100
JP 2015502341 A	19	2.49E-77	100	100

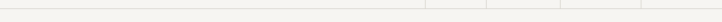
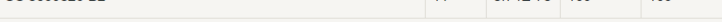
SEQ ID NO: 9

Document #	Seq ID	E-Value	Similarity	Coverage
CA 2853531	9	1.08E-77	100	100
WO 2015/001504 A2	9	1.08E-77	100	100
WO 2013/063516 A1	9	1.08E-77	100	100
JP 2015502341 A	18	1.08E-77	100	100
EP 2771031 A1	9	1.08E-77	100	100
US 8609820 B2	9	1.08E-77	100	100

SEQ ID NO: 10

	Document #	Seq ID	E-Value	Similarity	Coverage
	CA 2853531	10	9.34E-78	100	100
					
	WO 2015/001504 A2	10	9.34E-78	100	100
					
	WO 2013/063516 A1	10	9.34E-78	100	100
					
	JP 2015502341 A	19	9.34E-78	100	100
					
	EP 2771031 A1	10	9.34E-78	100	100
					
	US 8609820 B2	10	9.34E-78	100	100

SEQ ID NO: 11

	Document #	Seq ID	E-Value	Similarity	Coverage
	CA 2853531	11	8.74E-78	100	100
					
	WO 2015/001504 A2	11	8.74E-78	100	100
					
	WO 2013/063516 A1	11	8.74E-78	100	100
					
	JP 2015502341 A	20	8.74E-78	100	100
					
	EP 2771031 A1	11	8.74E-78	100	100
					
	US 8609820 B2	11	8.74E-78	100	100
					

SEQ ID NO: 3

	Document #	Seq ID	E-Value	Similarity	Coverage
	CA 2853531	3	1.07E-75	100	100
					
	WO 2015/001504 A2	3	1.07E-75	100	100
					
	WO 2013/063516 A1	3	1.07E-75	100	100
					
	JP 2015502341 A	12	1.07E-75	100	100
					
	EP 2771031 A1	3	1.07E-75	100	100
					
	US 8609820 B2	3	1.07E-75	100	100

SEQ ID NO: 4

	Document #	Seq ID	E-Value	Similarity	Coverage
	CA 2853531	4	1.39E-75	100	100
					
	WO 2015/001504 A2	4	1.39E-75	100	100
					
	WO 2013/063516 A1	4	1.39E-75	100	100
					
	JP 2015502341 A	13	1.39E-75	100	100
					
	EP 2771031 A1	4	1.39E-75	100	100
					
	US 8609820 B2	4	1.39E-75	100	100

SEQ ID NO: 5

	EP 2771031 A1	5	1.86E-75	100	100
	US 8609820 B2	5	1.86E-75	100	100
	US 2015/0079074 A1	5	1.86E-75	100	100
	US 2014/0275495 A1	5	1.86E-75	100	100
	US 2013/0108546 A1	5	1.86E-75	100	100
	CA 2853531	30	2.93E-75	100	100

UNIDAD DE INVENCION

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQ9	100.00	99.14	99.14	98.28
2: SEQ8	99.14	100.00	98.28	99.14
3: SEQ11	99.14	98.28	100.00	99.14
4: SEQ10	98.28	99.14	99.14	100.00