

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

Señor(a)
THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY
notifmar@cavelier.com

Asunto: PATENTE DE INVENCIÓN - PCT

Patente de Invención	PT	Patente de Modelo de Utilidad			
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	PCT	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2012/068167				
Fecha de Presentación Internacional	6 de diciembre de 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	14-139622-00000-0000	27 de junio de 2014
Reivindicaciones:	14-139622-00000-0000	27 de junio de 2014
	14-139622-00004-0000	25 de septiembre de 2015
	14139622	14 de septiembre de 2016
Dibujos:	14-139622-00000-0000	27 de junio de 2014
Prioridad(es):	Pais: US, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA Número: 61/567.491 Fecha: 6 de diciembre de 2011	

2. Modificaciones presentadas (Art. 34 D 486 y Art. 19, 22 y 34 PCT)

Las modificaciones de las reivindicaciones 1 a 28 del 14 de septiembre de 2016, no son aceptadas porque mencionan composiciones que comprenden “una cantidad efectiva de un agente que inhibe AAK1 y una cantidad efectiva de un agente que inhibe GAK”, que no habían sido considerados inicialmente, por lo cual amplían el objeto de la solicitud.

Es pertinente aclarar que la descripción de la solicitud divulga la identificación del motivo YXXΦ de HCV, y su relación con AP2MI, es decir, se divulga allí que la

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

fosforilación de T156 de AP2MI se encuentra íntimamente relacionada con la ineffectividad de HCV (ejemplo 1 Pág. 86). Así mismo, en dicha divulgación la solicitante pudo demostrar que la inhibición de AAK1 y GAK, que son quinasas, en la línea celular Huh-7.5 y posterior infección de dichas células con HCV, tiene como resultado la ineffectividad del virus intra- y extra-celular, sin que se presente una aparente toxicidad en las células (ejemplos 1 y 2 Pág. 98). Ahora bien, tal como lo muestran las figuras 7C a 7I, 9A y 9B, los inhibidores de AAK1 (sunitinib y PKC-412) y el inhibidor de GAK (erlotinib) fueron ensayados sobre la línea celular Huh-7.5 de manera separada, es decir, se puso en contacto la línea celular con uno solo de los inhibidores a la vez, y en ningún momento existe divulgación de la combinación de los mismos. Por tanto, no existe ningún tipo de divulgación del cual se pueda derivar una composición que comprende dos principios activos como la reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado.

Por tanto, el presente examen se refiere al capítulo reivindicatorio presentado mediante radicado 14-139622-00004-0000 el 25 de septiembre de 2015.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X 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. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a X del capítulo reivindicatorio (Radicado 14-139622-00004-0000 el 25 de septiembre de 2015).

Título de la solicitud: "MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR ENFERMEDADES VIRALES".

El problema planteado en esta solicitud consiste en en la necesidad de desarrollar terapias para el tratamiento de enfermedades virales.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de tratamiento que comprende la inhibición de quinasas que desencadenan la inhibición de la unión de una proteína estructural que comprende los motivos YXXΦ o dileucina a subunidades huésped μ de complejo de clatrina como AP2M1.

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/517.

4. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal(es) (d))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 21 y 25 a 28 no es patentable de acuerdo con el Art citado, puesto que se refiere a métodos de tratamiento.

5. De la solicitud de patente

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

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

Las reivindicaciones 22 y 23 no son claras porque no proporcionan las condiciones químicas y biológicas mediante las cuales se lleva a cabo el método. De la redacción de dichas reivindicaciones se entiende que comprende dos etapas: i) contactar un virus con un agente candidato y ii) determinar el efecto de dicho agente candidato en la unión del virus. Ahora bien, para que la reivindicación sea clara, se invita a la solicitante indicar:

- Como se seleccionan los agentes candidatos
- Sobre que cepas y de que virus se lleva a cabo el método
- Cuáles son las condiciones de “contacto” entre el virus y el agente candidato (pE. Medio de cultivo, temperatura, presión, reactivos y sus concentraciones)
- Cual o cuales son las metodologías para determinar el efecto del agente candidato
- en la unión del virus, y las condiciones en las que se llevan a cabo dichas
- metodologías.

Las reivindicaciones 22 y 23 no tienen sustento en la descripción para:

1. Un método de tamizado de agentes antivirales para la amplia variedad de virus mencionada en dichas reivindicaciones, toda vez que los ejemplos proporcionados solamente se refieren a HCV (ejemplos 1 y 2 Pág. 98 y figuras 7C a 7I, 9A y 9B).
2. Para un método de tamizado de agentes antivirales, toda vez que la descripción se refiere únicamente a la identificación del motivo YXXΦ de HCV, y su relación con AP2MI, es decir, se divulga allí que la fosforilación de T156 de AP2MI se encuentra íntimamente relacionada con la inefectividad de HCV (ejemplo 1 Pág. 86). Así mismo, en dicha divulgación la solicitante pudo demostrar que la inhibición de AAK1 y GAK, que son quinasas, en la línea celular Huh-7.5 y posterior infección de dichas células con HCV, tiene como resultado la inefectividad del virus intra- y extra-celular, sin que se presente una aparente toxicidad en las células (ejemplos 1 y 2 Pág. 98). Para ello, tal como lo muestran las figuras 7C a 7I, 9A y 9B, fueron ensayados únicamente los inhibidores de AAK1 (sunitinib y PKC-412) y el inhibidor de GAK (erlotinib) fueron ensayados sobre la línea celular Huh-7.5. De esta manera, no existe divulgación para un método de tamizado de cualquier molécula candidata a ser un agente antiviral, sino que la descripción solo divulga el ensayo de tres moléculas específicas y ya conocidas en estado de la técnica.

Se sugiere a la solicitante restringir el alcance de la reivindicación a una generalización razonable de la divulgación proporcionada.

La reivindicación 24 no es clara, porque se refiere a que el agente de prueba inhibe la actividad de dos genes, pero no proporciona la estructura de dicho agente de prueba o de cómo se selecciona, tampoco proporciona la metodología y condiciones de la misma mediante las cuales se evalúa dicha inhibición. Se sugiere a la solicitante incluir la información estructural que permita determinar el alcance de la materia reclamada.

Descripción (Art. 28 y 29 D 486)

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

La descripción no es clara porque la información que no divulga la mejor manera de llevar a cabo la invención, toda vez que no se describen métodos que permitan identificar agentes antivirales para cualquiera de los virus mencionados en las reivindicaciones 22 a 24. La descripción únicamente divulga métodos para inhibir AAK1 y GAK usando sunitinib, PKC-412 y erlotinib, sin embargo, la descripción no demuestra que dicho método pueda ser extrapolado y aplicado a cualquier agente antiviral. Se requiere a la solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

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

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 20110229484	Host Cell Kinases as Targets for Antiviral Therapies Against HCV Infection	22/septiembre/2011
D4	US 20110097332	Composition and Method of Use for HCV Immunization	28/abril/2011

El documento D1¹ divulga varias redes de proteínas quinasas celulares como objetivos potenciales para la intervención médica contra la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y las enfermedades y trastornos relacionados con el VHC en mamíferos, incluyendo seres humanos. La invención se refiere a protocolos terapéuticos y composiciones farmacéuticas diseñadas para inhibir la actividad de una o más de estas quinasas de proteínas para la prevención y/o tratamiento de infecciones y enfermedades causadas por el VHC. La invención también se refiere a métodos para la identificación de inhibidores de quinasa que pueden utilizarse para tratar y/o prevenir las infecciones por VHC y enfermedades relacionadas con el VHC (Resumen).

El documento D4² divulga fosfo-péptidos de quinasa HCY E2 aislados que contienen uno o más fragmentos inmunogénicos de un motivo de quinasa E2 de HCV y anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con los fosfo-péptidos de quinasa E2 de HCV aislados. También se describen composiciones farmacéuticas y / o métodos para inmunizar pasiva y / o activamente contra el VHC utilizando los fosfo-péptidos y anticuerpos de quinasa E2 de HCY aislados (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D486)

La reivindicación 22 consiste en *“Un método para tamizar agentes antivirales, comprendiendo: contactar un virus de unión de clatrina AP, Flaviviridae, Lentiviridae, VHC, VIH, Flaviviridae diferente de VHC, virus de unión de clatrina AP diferente de Flaviviridae, o virus de unión de clatrina AP diferente de VHC o una proteína de los mismos con un agente candidato y una subunidad u huésped de complejos de*

1 <https://www.google.com/patents/US20110229484>

2 <https://www.google.com/patents/US20110097332>

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

proteína adaptadora (AP) de clatrina, y determinar un efecto de dicho agente candidato en la unión de dicho virus de unión de dicho virus de unión de clatrina AP, Flaviviridae, Lentiviridae, VHC, VIH, Flaviviridae diferente de VHC, virus de unión de clatrina AP diferente de Flaviviridae, o virus de unión de clatrina AP diferente de VHC con dicha proteína” (radicado 14-139622-00004-0000 Pág. 7).

Características esenciales	D1	D4
Método para tamizar agentes antivirales	Método de cribado (screening) para seleccionar nuevos compuestos antivirales (Párr. [0062] y [0072]), incluyendo para HCV, donde el mecanismo de acción se basa en la inhibición de una o más quinasas (Párr. [0079])	No refiere
Contactar con un agente candidato con un virus de: Unión de clatrina AP Flaviviridae Lentiviridae VHC VIH Flaviviridae diferente de VHC Unión de clatrina AP diferente de Flaviviridae Unión clatrina AP diferente de VHC Una proteína de los mismos Y una subunidad u huésped de complejos de proteína adaptadora (AP) de clatrina	Contactar un agente candidato con un virus de HVC (Párr. [0094]) utilizando células que pueden ser cultivadas en la vajilla de plástico estándar de cultivo de tejidos, donde las células son de origen humano o de mamífero y pueden ser de cualquier órgano o tejido (Párr. [0082]). Divulga que existe una relación funcional de las quinasas en la vía de entrada por endocitosis de HCV mediada por clatrina (párr. [0173]).	Divulga que la unidad HCV E2 está asociada con la ciclina G (Fig. 4) y tiene motivos de aminoácidos similares, al de la quinasa asociada a ciclina G (GAK). Se ha demostrado que el GAK es un regulador maestro del tráfico mediado por clatrina en células, señalización y función de receptores. También se encontró que HCV E2 es homólogo con la región quinasa de GAK, también un miembro de las quinasas dependientes de ciclina (CDKs). En su regulación de la endocitosis del receptor, se demostró que GAK es una quinasa que fosforila la subunidad AP50 de la proteína 2 adaptadora (AP2). Se encontró además que el E2 del VHC podría controlar la endocitosis mediada por la clatrina a través de la fosforilación de AP50 (Párr. [0014]). El complejo AP2 controla la endocitosis mediada por clatrina proporcionando un puente entre el dominio de carga de los receptores (ΦxxY) (Figura 6) y el recubrimiento de clatrina (Párr. [0015])
Determinar un efecto de dicho agente candidato en la unión de dicho virus de unión	Determinar un efecto de dicho agente candidato entendido como la medida de la actividad de la quinasa (Párr. [0103])	No refiere

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 22 porque divulga método de cribado (screening) para seleccionar nuevos compuestos antivirales (Párr. [0062] y [0072]), incluyendo para HCV, donde el mecanismo de acción se basa en la inhibición de una o más quinasas (Párr. [0079]) que comprende contactar un agente candidato con un virus de HVC (Párr. [0094]) utilizando células que pueden ser cultivadas en la vajilla de plástico estándar de cultivo de tejidos, donde las células son de origen humano o de mamífero y pueden ser de cualquier órgano o tejido (Párr.[0082]) y determinar un efecto de dicho agente candidato entendido como la medida de la actividad de la quinasa (Párr. [0103]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 22 y el procedimiento divulgado en D1 consiste en que en el método de la solicitud la molécula de prueba es contactada con una subunidad u huésped de complejos de proteína adaptadora (AP) de clatrina.

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

El efecto que se logra por el hecho de incluir una etapa en la cual la molécula de prueba es contactada con una subunidad u huésped de complejos de proteína adaptadora (AP) de clatrina es seleccionar compuestos candidatos que inhiben la fosforilación de AP2M1 y consecuentemente inhiben el ensamblaje de HCV durante una infección (ejemplo 1 y ejemplo 2 Págs. 86 a 101 de la descripción).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el modificar el procedimiento conocido en D1 para seleccionar compuestos candidatos que inhiben la fosforilación de AP2M1 y consecuentemente inhiben el ensamblaje de HCV durante una infección”.

Sin embargo, el documento D4 divulgaba antes de la fecha de prioridad de la solicitud que la unidad HCV E2 está asociada con la ciclina G (Fig. 4) y tiene motivos de aminoácidos similares, al de la quinasa asociada a ciclina G (GAK). Señala que se ha demostrado que el GAK es un regulador maestro del tráfico mediado por clatrina en células, señalización y función de receptores. También se encontró que HCV E2 es homologo con la región quinasa de GAK, también un miembro de las quinasas dependientes de ciclina (CDKs). Y que, en su rol de regulación de la endocitosis del receptor, se demostró que GAK es una quinasa que fosforila la subunidad AP50 de la proteína 2 adaptadora (AP2). Se encontró además que VHC E2podría controlar la endocitosis mediada por la clatrina a través de la fosforilación de AP50 (Párr. [0014]). El complejo AP2 controla la endocitosis mediada por clatrina proporcionando un puente entre el dominio de carga de los receptores (Φ_{xxY}) (Figura 6) y el recubrimiento de clatrina (Párr. [0015]). Por tanto, una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a contactar una molécula de prueba con una subunidad u huésped de complejos de proteína adaptadora (AP) de clatrina con el fin de seleccionar compuestos candidatos que inhiben la fosforilación de AP2 como AP2M1 y consecuentemente inhiben el ensamblaje de HCV durante una infección, toda vez que el documento D4 previamente señalo la importancia de dichos complejos en el ensamblaje e infección por HCV, tal como ya se señaló. Adicionalmente, el mismo documento D1 señala que existe una relevancia funcional de las quinasas en la vía de entrada por endocitosis de HCV mediada por clatrina (párr. [0173]).

Por tanto, la persona normalmente versada en la materia se vería motivada a incluir una etapa en la que la molécula de prueba es contactada con una subunidad u huésped de complejos de proteína adaptadora (AP) de clatrina como lo sugiere D4 en un método como el divulgado por el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 22 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 23 y 24 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 22, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
------	-----------	----------------------------	----------------------

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

D1	US 20110229484	22 a 25	Nivel inventivo
D4	US 20110097332	22 a 25	Nivel inventivo

9. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto a excepciones a la patentabilidad:

La solicitante argumenta que *“...en respuesta a las objeciones a las antiguas reivindicaciones 1 a 21 por referirse a un método de tratamiento, las reivindicaciones 1 a 21 se han modificado para reivindicar una composición en lugar de un método de tratamiento. Por lo tanto, se superan las objeciones de excepciones a la patentabilidad”*

Por otra parte señala que *“en respuesta a las objeciones a las antiguas reivindicaciones 25 a 28 por referirse a un método de tratamiento humano, respetuosamente discrepamos y señalamos que el preámbulo de las reivindicaciones indica que la materia reivindicada consiste en ‘un método para inhibir el montaje o bote una Flaviviridae, un virus diferente de flaviridae o un virus diferente de VHC en una célula huésped...’, no obstante, es claro que la presente divulgación también describe métodos in vitro y basados en las células de selección de agentes antivirales (Pág 83), por ejemplo, la transcripción in vitro de ARN viral y la transfección, en donde el ARN del VHC se generó y entrego en células Huh-7.5 (Página 106). Por tanto, la materia reclamada no está estrictamente dirigida a excepciones a la patentabilidad”*

Respuesta del Despacho

Respecto al primer argumento, este Despacho se permite aclarar que la modificación de las reivindicaciones a la que alude la solicitante no es aceptada, tal como ya se expuso, puesto que corresponde a una ampliación de la materia inicialmente divulgada a que de la descripción de la solicitud no existe ningún tipo de enseñanza de la cual se pueda derivar una composición que comprende dos principios activos como la reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado.

Respecto al segundo argumento de la solicitante, según el cual la totalidad de la materia reclamada en las reivindicaciones 25 a 28 no está estrictamente dirigida a excepciones a la patentabilidad, este despacho se permite aclarar que el alcance de las reivindicaciones si abarca materia no patentable, puesto que el método allí reclamado abarca el tratamiento de células que pueden ser parte de un organismo y vivo y por tanto constituir un método de tratamiento. Por tanto, dicha objeción se mantiene.

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

El señor solicitante reitera que *“... los documentos D1, D2 y D3 no contienen todos y cada uno de los elementos divulgados en el método reivindicado. Por ejemplo, en las objeciones no se menciona un virus de unión de clatrina AP. Adicionalmente, los agentes candidatos no se especifican tal y como los reivindica el método de la presente invención y particularmente, los descritos en la reivindicación 24, es decir, los inhibidores de actividad de AAK1 o GAK”*

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

Respuesta del Despacho

Se aclara que el presente oficio proporciona un documento D4, del cual es posible derivar que la inhibición de la fosforilación de de AP50 podría controlar la endocitosis de VHC mediada por la clatrina, así como que GAK se encuentra íntimamente relacionada a dicho proceso, dada su actividad como quinasa que fosforila la subunidad AP50 de la proteína 2 adaptadora (AP2) (Párr. [0014]). De hecho, dicho documento divulga varias redes de proteínas quinasas celulares como objetivos potenciales para la intervención médica contra la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y las enfermedades y trastornos relacionados con el VHC. Por tanto, tal como ya se demostró, las enseñanzas combinadas de los documentos D1 y D4 anticipan la materia actualmente reclamada en las reivindicaciones 22 a 25.

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 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.

Si como respuesta a este requerimiento el solicitante llegara a modificar: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presente un nuevo capítulo reivindicatorio, y desee que se realice un nuevo examen de patentabilidad a esta modificación, no deberá pagar la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente a la tasa de examen de patentabilidad. En todo caso, el número de requerimientos por no patentabilidad estará supeditado a que el término del estudio de patentabilidad no sea superior a 18 meses, contados desde la publicación de la solicitud de patente de invención. Adicionalmente, 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 deberá pagar la tasa por reivindicación adicional.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante para los sesenta (60) días.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: SANDRA CAROLINA CRESPO.
Revisado: LENIN ROBERTO GUERRERO.

Oficio N° 14460

Ref. Expediente N° 14139622

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.