

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

Señor(a)
Neurimmune Holding AG
mail@rubiolawyers.com

Asunto: PATENTE DE INVENCION - 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/EP2015/072516				
Fecha de Presentación Internacional	30 de septiembre de 2015				

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:	NC2017/0002804	24 de marzo de 2017
Reivindicaciones:	NC2017/0002804	24 de marzo de 2017
	NC2017/0002804	6 de junio de 2017
	NC2017/0002804	3 de julio de 2018
Dibujos:	NC2017/0002804	24 de marzo de 2017
	NC2017/0002804	6 de junio de 2017
	NC2017/0002804	3 de julio de 2018
Listado de secuencias:	NC2017/0002804	24 de marzo de 2017
	NC2017/0002804	3 de julio de 2018
Respuesta del solicitante:	NC2017/0002804	3 de julio de 2018

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13729**

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

Prioridad(es):	EP Número: 14187180.6 Fecha: 30 de septiembre de 2014
	EP Número: 15180310.3 Fecha: 7 de agosto de 2015

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido y el contenido técnico de esta solicitud corresponde con el de la prioridad reivindicada.

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

Se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas el 3 de julio de 2018 mediante radicado NC2017/0002804, comoquiera que se ajustan a las prescripciones contenidas en el reglamento del PCT y en el art. 34 de la Decisión 486.

Las modificaciones de las figuras y el listado de secuencias presentadas el 3 de julio de 2018 mediante radicado NC2017/0002804, no son aceptables porque no se pagó la tasa de modificación voluntaria respectiva.

4. 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. En el presente caso, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 30 del capítulo reivindicatorio (Radicado NC2017/0002804 del 3 de julio de 2018).

Título de la solicitud: “ANTICUERPO ANTI-REPETICIONES DE DIPEPTIDO (DPR) DERIVADO DE HUMANO” (Rad. NC2017/0002804 del 24 de marzo de 2017).

Página 2 de 13

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados a la expansión de repetición de dipéptido (DPR), tales como la degeneración frontotemporal lobular (FTLD), esclerosis lateral amiotrófica (ALS), FTLD-ALS y ataxia espinocerebelar tipo 36.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo anti-repetición de dipéptido (XX') (DPR) monoclonal derivado de humano, o un fragmento de unión a DPR del mismo, el cual reconoce una DPR tal como se traduce a partir del gen del marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72) en su dirección antisentido (poli-(Pro-Arg; PR), poli-(Pro-Ala; PA), poli-(Gly-Pro; GP)) una DPR tal como se traduce a partir del gen de C9orf72 en su dirección sentido (poli-(Gly-Arg; GR), poli-(Gly-Ala; GA), poli-(Gly-Pro; GP)).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 16/18, G01N 33/53, A61K 39/395.

5. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 D 486 literal (b))

El objeto de las reivindicaciones 1 a 18 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que corresponde a material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado. Las reivindicaciones reclaman secuencias de aminoácidos que son indistinguibles de secuencias que se encuentran en la naturaleza, obtenidas de *Homo sapiens*, las cuales fueron determinadas tomando como base secuencias de ARNm provenientes de linfocitos B humanos. De acuerdo con la descripción, los anticuerpos reclamados son derivados de humano y no se evidencian modificaciones que los distingan de las secuencias naturales (Pág. 6, líneas 20 a 23, pág. 7, líneas 1 a 21, pág. 15, líneas 2 a 7 y 19 a 23, pág. 16, línea 1, pág. 60, líneas 4 a 20, ejemplo 1 y ejemplo 2, pág. 301, líneas 1 a 6 del radicado NC2017/0002804 del 24 de marzo de 2017). Cabe aclarar que a pesar de que las reivindicaciones 3, 4 y 16 se refieren a que el anticuerpo se une a la DPR unida a BSA, dicha mención no se considera una característica técnica del anticuerpo, puesto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

que el mismo se define estructuralmente mediante las SEQ ID NO que lo conforman, las cuales son derivadas de humano.

6. De la solicitud de patente

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

Las reivindicaciones 19, 20 y 27 carecen de sustento porque mencionan que el anticuerpo es quimérico o murinizado, es un fragmento (scFv), un fragmento F(ab'), un fragmento F(ab), o un fragmento F(ab')₂, o está unido a un fármaco, sin embargo, no se evidencia en la descripción la obtención de anticuerpos con las modificaciones mencionadas. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y restringir la solicitud a aquello que se encuentra soportado con pruebas técnicas en la descripción.

La reivindicación 21 no es clara porque menciona que el polinucleótido codifica “la unión (...)”, lo cual es incoherente, asimismo, las referencias “NI-308.18F7”, “NI-308.15O7”, “NI-308.28G1”, “NI-308.45C2”, “NI-308.5G2”, “NI-308.46E9”, “NI-308.12A3”, “NI-308.6B11”, “NI-308.46F8”, “NI-308.24E11”, “NI-308.4M1” y “NI-308.16C10” corresponden a números de identificación arbitrarios otorgados por el solicitante durante el desarrollo de la invención, los cuales no definen estructuralmente los polinucleótidos reclamados ni permiten su comparación con el estado de la técnica. Se sugiere eliminar dichas referencias y realizar las aclaraciones pertinentes.

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: 30 de septiembre de 2014, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 2014/114660	“Dipeptide-repeat proteins as therapeutic target in	31/julio/2014

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

		neurodegenerative diseases with hexanucleotide repeat expansion”	
D2	Zu <i>et al.</i> (2013)	“RAN proteins and RNA foci from antisense transcripts in C9ORF72 ALS and frontotemporal dementia”	18/noviembre/2013

El documento D1¹ divulga un método para detectar una enfermedad caracterizada por la expansión de repeticiones de hexanucleótido genómicas, así como a polipéptidos de dichas repeticiones de hexanucleótido, ligandos que se unen específicamente a dichos polipéptidos y métodos para identificar un inhibidor que previene la expresión y/o agregación de dichos polipéptidos (Abstract).

El documento D2² divulga la identificación de focos de RNA y proteínas RAN en cerebros de pacientes con C9ORF72, lo que sugiere que la transcripción bidireccional y traducción RAN son características patológicas fundamentales en C9ORF72 ALS/FTD. Así mismo, divulga el desarrollo de anticuerpos que se unen a motivos de repetición y regiones C-terminales únicas (Pág. E4969, col. izq., líneas 16 a 25).

8. Examen de Patentabilidad (Art. 14 D 486)

Nivel Inventivo (Art. 18 D 486)

La reivindicación 19 consiste en: *“El anticuerpo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 el cual es un anticuerpo quimérico de murino-humano o un anticuerpo murinizado”* (Radicado N° NC2017/0002804 del 3 de julio de 2018).

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

Características Esenciales	D1	D2
Anticuerpo anti-repetición de dipéptido (DPR) que comprende:	Anticuerpo anti-repetición de dipéptido (Pág. 54, líneas 33 a 38, ejemplo 1 y 10)	Anticuerpo anti-DPR (Pág. E4976, col. izq., líneas 24 a 33)

1https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2014114660A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20140731&DB=&locale=en_EP

2 <http://www.pnas.org/content/110/51/E4968.long>

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

Las regiones determinantes complementarias (CDRs) VH-CDR1, VH- CDR2, VH-CDR3 and VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 seleccionadas de: (a) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 2, VH-CDR2: posiciones 51-66 de SEQ ID NO: 2, VH-CDR3: posiciones 99-112 de SEQ ID NO: 2, VL-CDR1: posiciones 25-40 de SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6, VL-CDR2: posiciones 56-62 de SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6, y VL-CDR3: posiciones 95-102 de SEQ ID NO: 4 o SEQ ID NO: 6 (b) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 8, VH-CDR2: posiciones 51-67 de SEQ ID NO: 8, VH-CDR3: posiciones 100-113 de SEQ ID NO: 8, VL-CDR1: posiciones 25-35 de SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12, VL-CDR2: positions 51-57 of SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12, y VL-CDR3: posiciones 90-98 de SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 12 (c) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO: 26, VH-CDR2: posiciones 51-66 de SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO: 26, VH-CDR3: posiciones 99-112 de SEQ ID NO: 22 o SEQ ID NO: 26, VL-CDR1: posiciones 25-40 de SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 28, VL-CDR2: posiciones 56-62	No menciona	
---	-----------------------------------	--

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

de SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 28, y VL-CDR3: posiciones 95-103 de SEQ ID NO: 24 o SEQ ID NO: 28

(d) VH-CDR1: posiciones 32-38 de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34, VH-CDR2: posiciones 53-70 de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34, VH-CDR3: posiciones 103-118 de SEQ ID NO: 30 o SEQ ID NO: 34, VL-CDR1: posiciones 25-40 de SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 36, VL-CDR2: positions 56-62 of SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 36, y VL-CDR3: posiciones 95-103 de SEQ ID NO: 32 o SEQ ID NO: 36

(e) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 18, VH-CDR2: posiciones 51-67 de SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 18, VH-CDR3: posiciones 100-113 of SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 18, VL-CDR1: posiciones 25-41 de SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 20, VL-CDR2: posiciones 57-63 de SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 20, y VL-CDR3: posiciones 96-104 de SEQ ID NO: 16 o SEQ ID NO: 20

(f) VH-CDR1: posiciones 32-38 de SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 48, VH-CDR2: posiciones 53-68 de SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 48, VH-CDR3: posiciones 101-113 de SEQ ID NO: 44 o SEQ ID NO: 48, VL-

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

CDR1: posiciones 25-35 de SEQ ID NO: 46 o SEQ ID NO: 50, VL-CDR2: posiciones 51-57 de SEQ ID NO: 46 o SEQ ID NO: 50, y VL-CDR3: posiciones 90-98 de SEQ ID NO: 46 o SEQ ID NO: 50 (g) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 72 o SEQ ID NO: 76, VH-CDR2: posiciones 51-67 de SEQ ID NO: 72 o SEQ ID NO: 76, VH-CDR3: posiciones 100-116 de SEQ ID NO: 72 o SEQ ID NO: 76, VL-CDR1: posiciones 25-41 de SEQ ID NO: 74 o SEQ ID NO: 78, VL-CDR2: posiciones 57-63 de SEQ ID NO: 74 o SEQ ID NO: 78, y VL-CDR3: posiciones 96-104 de SEQ ID NO: 74 o SEQ ID NO: 78 (h) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 56, VH-CDR2: posiciones 51-67 de SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 56, VH-CDR3: posiciones 100-118 de SEQ ID NO: 52 o SEQ ID NO: 56, VL-CDR1: posiciones 25-35 de SEQ ID NO: 54, VL-CDR2: posiciones 51-57 de SEQ ID NO: 54, y VL-CDR3: posiciones 90-98 de SEQ ID NO: 54 (i) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 58 o SEQ ID NO: 62, VH-CDR2: posiciones 51-67 de SEQ ID NO: 58 o SEQ ID NO: 62, VH-CDR3: posiciones 100-115 de SEQ ID		
--	--	--

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

NO: 58 o SEQ ID NO: 62, VL-CDR1: posiciones 24-36 de SEQ ID NO: 60, VL-CDR2: posiciones 52-58 de SEQ ID NO: 60, y VL-CDR3: posiciones 91-101 de SEQ ID NO: 60 (j) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 38, VH-CDR2: posiciones 51-66 de SEQ ID NO: 38, VH-CDR3: posiciones 99-116 de SEQ ID NO: 38, VL-CDR1: posiciones 25-35 de SEQ ID NO: 40 o SEQ ID NO: 42, VL-CDR2: posiciones 51-57 de SEQ ID NO: 40, o SEQ ID NO: 42 y VL-CDR3: posiciones 90-98 de SEQ ID NO: 40, o SEQ ID NO: 42 (k) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 68, VH-CDR2: posiciones 51-65 de SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 68, VH-CDR3: posiciones 100-116 de SEQ ID NO: 64 o SEQ ID NO: 68, VL-CDR1: posiciones 25-35 de SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 70, VL-CDR2: posiciones 51-57 de SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 70, y VL-CDR3: posiciones 90-99 de SEQ ID NO: 66 o SEQ ID NO: 70 (l) VH-CDR1: posiciones 32-36 de SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 84, VH-CDR2: posiciones 51-67 de SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 84, VH-CDR3: posiciones 100-114 de SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 84, VL-		
---	--	--

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

CDR1: posiciones 25-36 de SEQ ID NO: 82 o SEQ ID NO: 86, VL-CDR2: posiciones 52-58 de SEQ ID NO: 82 o SEQ ID NO: 86, y VL-CDR3: posiciones 91-95 de SEQ ID NO: 82 o SEQ ID NO: 86		
es un anticuerpo quimérico de murino-humano o un anticuerpo murinizado	Es un anticuerpo quimérico (Pág. 56, líneas 5 a 19)	

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 19 porque divulga anticuerpos monoclonales que se unen específicamente a repeticiones de dipéptido (DPR) poli-GA, poli-GP y poli-GR, los cuales no presentan reactividad cruzada con otras proteínas DPR (Pág. 74, líneas 15 a 32, fig. 1A, pág. 80, líneas 1 a 32, pág. 8, líneas 18 a 29, fig. 5). Así mismo, los anticuerpos permiten la detección de agregados de alto peso molecular en pacientes con la mutación C9ORF72 pero no en controles sanos (Pág. 75, líneas 36 a 38, pág. 76, líneas 1 a 5, fig. 1C y 1D). El documento también divulga que los anticuerpos son quiméricos, humanizados o humanos (Pág. 56, líneas 10 a 19).

Asimismo, el documento D1 menciona que el anticuerpo puede ser un fragmento Fc, FAb, Fab', F(ab')₂, (sdAb), nanoanticuerpos, (scFv), tandem scFvs, diacuerpos, anticuerpos biespecíficos, (scDb), triacuerpos, (BiTEs) y (DART) (Pág. 56, líneas 10 a 19) y que puede estar marcado con un fluoróforo, cromóforo, radiomarcador, enzima, coloide de metal, una molécula quimio luminiscente o bioluminiscente (Pág. 63, líneas 6 a 10).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 19 y el anticuerpo divulgado en D1 consiste en las secuencias específicas de los CDRs.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que la solicitud no presenta pruebas técnicas que demuestren el desarrollo de un anticuerpo quimérico o murinizado y todos los ensayos se realizaron con anticuerpos derivados de humano (Pág. 262, ejemplo 2, pág. 265, ejemplo 3, pág. 268, ejemplo 4 del radicado

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

NC2017/0002804 del 24 de marzo de 2017), de manera que no es posible asociar un efecto técnico a la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar el anticuerpo conocido en D1 para obtener un anticuerpo anti-DPR alternativo”.

Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos anti-DPR alternativos ya está divulgado en el documento D2, que se refiere a anticuerpos anti repeticiones de dipéptido tanto de transcritos sentido como antisentido, los cuales demostraron ser específicos y útiles en la detección de la acumulación de las proteínas *in vivo* (Pág. E4970, col. der., líneas 4 a 17, Fig. 2 a 4).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia interesada en obtener un anticuerpo anti-DPR alternativo aplicaría las metodologías para desarrollar anticuerpos del documento D2 en el anticuerpo divulgado en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 19 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 20 a 23 y 25 a 29 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al anticuerpo de la reivindicación 19, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 2014/114660	19 a 23 y 25 a 29	Nivel inventivo
D2	Zu <i>et al.</i> (2013)	19 a 23 y 25 a 29	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

Página 11 de 13

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 13729

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

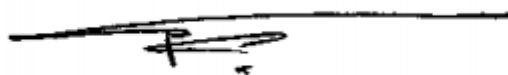
contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES**

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° **13729**

Ref. Expediente N° NC2017/0002804

Elaborado: TATIANA VARGAS RIVERA

Revisado: JUANITA ANDREA CARVAJAL GUERRA