

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

Señor(a)
UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“COMPOSICIONES DE REELINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/045307

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 3 de agosto de 2017.

PRIORIDADES: US 62/370,519 03 de agosto de 2016

US 62/486,729 18 de abril de 2017

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 2 de agosto de 2019, bajo el número N° NC2019/0008483, por ajustarse a los requisitos legales.

2. 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, 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 al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 7 del radicado N° NC2019/0008483 del 2 de agosto de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la continua necesidad de desarrollar moléculas y composiciones que permitan tratar diversas enfermedades neurodegenerativas, ataques neuronales o accidentes cerebrovasculares, tales como el síndrome X frágil, el síndrome de William, el síndrome de Rett, el síndrome de Down, el síndrome de Angelman, autismo, isquemia, hipoxia, la enfermedad de Alzheimer, y esquizofrenia.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición caracterizada porque comprende un fragmento recombinante de Reelina o un fragmento de empalme de Reelina seleccionado del grupo que consiste en la repetición R3 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 2), repetición R4 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 3), repetición R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 4), repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 5), repetición R3 hasta R4 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 6), repetición R3 hasta R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 11), repetición R3 hasta la región de repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 10), repetición R4 hasta R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 7), repetición R5 hasta R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 8), repetición R3 del fragmento de Reelina unida a la repetición R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 12), repetición R3 del fragmento



Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

de Reelina unida a la repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 9), y repetición R4 del fragmento de Reelina unida a la repetición R6, o combinaciones de las mismas.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2019/0001060 el 1 de febrero de 2019, tituló la invención como: “COMPOSICIONES DE REELINA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN QUE COMPRENDE UN FRAGMENTO RECOMBINANTE DE REELINA O UN FRAGMENTO DE EMPALME DE REELINA INSERTADO EN UN VECTOR VIRAL”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 a 3 no son concisas porque reclaman de manera redundante que la composición comprende un fragmento recombinante de Reelina o un fragmento de empalme de Reelina seleccionado del grupo que consiste en *“la repetición R3 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 2), repetición R4 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 3), repetición R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 4), repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 5), repetición R3 hasta R4 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 6), repetición R3 hasta R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 11), repetición R3 hasta la región de repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 10), repetición R4 hasta R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 7), repetición R5 hasta R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 8), repetición R3 del fragmento de Reelina unida a la repetición R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 12), repetición R3 del fragmento de Reelina unida a la repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 9), y repetición R4 del fragmento de Reelina unida a la repetición R6, o combinaciones de las mismas”*. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes y unificar el objeto reclamado en una misma reivindicación.
- La reivindicación 1 no es clara porque no define una composición en términos de sus características técnicas esenciales, es decir, indicando que esta comprende un vector viral de Reelina bajo el control de un promotor del CMV. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales de la composición reclamada, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones pertinentes e incluir dichas características técnicas esenciales en la reivindicación independiente.

4. Determinación del Estado de la Técnica



Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 3 de agosto de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Schmid R. S. <i>et al.</i> , Cerebral cortex.	“Reelin, Integrin and Dab1 Interactions during Embryonic Cerebral Cortical Development”	Octubre de 2005
D2	US6323177	“Interaction of reelin with very low density lipoprotein (VLDL) receptor for screening and therapies”	27 de noviembre de 2001

El documento D1¹ divulga un estudio en donde se afirma que la $\alpha\beta 1$ integrina puede asociarse con la región N-terminal de la Reelina. La Reelina reguló la proteína adaptadora intracelular Dab1, la cual puede asociarse con el complejo receptor $\alpha\beta 1$ integrina. En consecuencia, los déficits en la capacidad de captar señales posicionales como la Reelina, que están presentes a lo largo de la ruta migratoria, pueden en parte ser la causa del desplazamiento de las neuronas en la corteza cerebral en ratones mutantes con $\alpha 3$ integrina (Resumen - Introducción).

El documento D2² divulga la interacción entre la Reelina y el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto permite el desarrollo de un sistema de ensayo conveniente para la unión al receptor que es adaptable para los moduladores de detección (agonistas y antagonistas) de la interacción entre la Reelina y el receptor VLDL o receptores similares (Resumen).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición caracterizada porque comprende un fragmento recombinante de Reelina o un fragmento de empalme de Reelina seleccionado del grupo que consiste en la repetición R3 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 2), repetición R4 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 3), repetición R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 4), repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 5), repetición R3 hasta R4 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 6), repetición R3 hasta R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 11), repetición R3 hasta la región de repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 10), repetición R4 hasta R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 7), repetición R5 hasta R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 8), repetición R3 del fragmento de Reelina unida a la repetición R5 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 12), repetición R3 del fragmento de Reelina unida a la repetición R6 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 9), y repetición R4 del fragmento de Reelina unida a la repetición R6, o combinaciones de las mismas”* (Radicado N° NC2019/0008483 del 2 de agosto de 2019).

¹Schmid R. S. *et al.*, 2005. Reelin, Integrin and Dab1 Interactions during Embryonic Cerebral Cortical Development. *Cerebral cortex*. Vol. 15, Pág. 1632—1636. Recuperado desde: <https://academic.oup.com/cercor/article/15/10/1632/396991>.
²<https://patents.google.com/patent/US6323177B1/en?q=US6323177>

Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Composición que comprende un fragmento recombinante de Reelina o un fragmento de empalme de Reelina.	Composición que comprende un fragmento recombinante de Reelina (Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2).
Seleccionado del grupo que consiste en la repetición R3 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 2) (...).	Constructos que codifican diferentes segmentos de Reelina (N-R2, N-R5A, N-R6, DelR3-R5A, R3-R6, R3-R8, R3 y R6) transfectados en células 293T (Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2).

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que divulga constructos que codifican diferentes segmentos de Reelina (N-R2, N-R5A, N-R6, DelR3-R5A, R3-R6, R3-R8, R3 y R6) transfectados en células 293T, usando reactivo Eugene, para obtener un medio acondicionado enriquecido con Reelina. Después de la transfección, los medios que contenían suero se intercambiaron con 293 SFM (medio sin suero) y la fracción sobrenadante recolectada 1-3 días después. La presencia de los niveles comparables de las proteínas de Reelina esperadas se confirmó mediante *Western blotting* con anticuerpos anti-Reelina o anticuerpos myc (Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2 – Fig. 1). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 5 consiste en: *“La composición de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada además porque el fragmento recombinante de Reelina o un fragmento de empalme de Reelina es un vector viral adeno-asociado”* (Radicado N° NC2019/0008483 del 2 de agosto de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1	D2
Composición que comprende un fragmento recombinante de Reelina o un fragmento de empalme de Reelina.	Composición que comprende un fragmento recombinante de Reelina (Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2).	Composición que comprende un polipéptido de Reelina aislado unido a un receptor de lipoproteína de baja densidad aislado (LDLR) (Col. 85, Reiv. 1).
Seleccionado del grupo que consiste en la repetición R3 del fragmento de Reelina (SEQ ID NO. 2) (...).	Constructos que codifican diferentes segmentos de Reelina (N-R2, N-R5A, N-R6, DelR3-R5A, R3-R6, R3-R8, R3 y R6) transfectados en células 293T (Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2).	El polipéptido de Reelina es una proteína que tiene una secuencia seleccionada de la SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 (Col. 86, Reiv. 17).
Fragmento recombinante de Reelina o fragmento de empalme de Reelina es un vector viral adeno-asociado	No registra	Secuencias de ADN que codifican Reelina expresadas en un vector viral adeno-asociado (AAV) (Col. 15 y 16).

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga constructos que codifican diferentes segmentos de Reelina (N-R2, N-R5A, N-R6, DelR3-R5A, R3-R6, R3-R8, R3 y R6) transfectados en células 293T, usando reactivo Eugene, para obtener un medio acondicionado enriquecido con Reelina. Después de la transfección, los medios que contenían suero se intercambiaron con 293 SFM (medio sin suero) y la fracción sobrenadante recolectada 1-3 días después. La presencia de los niveles comparables de las proteínas de Reelina

Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

esperadas se confirmó mediante *Western blotting* con anticuerpos anti-Reelina o anticuerpos myc (Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2 – Fig. 1).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5 y el constructo que codifica diferentes fragmentos de Reelina divulgado de D1 consiste en que la presente solicitud inserta el fragmento recombinante de Reelina o el fragmento de empalme de Reelina en un vector viral adeno-asociado (AAV).

No se evidencia un efecto técnico inesperado asociado al emplear un vector viral adeno-asociado (AAV) para expresar el fragmento recombinante de Reelina o el fragmento de empalme de Reelina para formar un vector de Reelina (Ejemplos 1 y 2 - NC2019/0001060 el 1 de febrero de 2019).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar los constructos que codifican diferentes fragmentos recombinantes de Reelina conocidos en D1 con el fin de obtener vectores de expresión de Reelina alternativos?

Sin embargo, el incluir un vector viral adeno-asociado (AAV) para expresar la Reelina ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una amplia variedad de combinaciones de huésped/vector de expresión para expresar secuencias de ADN que codifican la Reelina o el receptor de Reelina, que incluyen vectores virales de ADN que comprenden virus de ADN atenuados o defectuosos, tales como, virus del herpes simple (HSV), virus del papiloma, virus de Epstein Barr (EBV), adenovirus, o virus adenoasociados (AAV) (Col. 15, líneas 6 a 9 – Col. 16, líneas 28 a 31).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para emplear un vector viral adeno-asociado (AAV) para expresar la Reelina del documento D2 y los diferentes segmentos de Reelina (N-R2, N-R5A, N-R6, DelR3-R5A, R3-R6, R3-R8, R3 y R6) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 6 y 7 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Schmid R. S. <i>et al.</i> , Cerebral cortex.	1 a 4	Novedad
		5 a 7	Nivel Inventivo
D2	US6323177	5 a 7	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, 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 modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo

Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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 recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2019/0001060		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/045307		3 de agosto de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
3 de agosto de 2016				X					
Solicitante									
UNIVERSITY OF SOUTH FLORIDA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 a 7					
Palabras clave utilizadas				Repeat fragment of Reelin, viral vector, CMV promoter, Reelin vector, neuronal insult or neuronal disorder. TAC =(EC 3.4.21 OR LIS2 OR RL) and C PC =(A61K O R A61P).					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: A61K 38/17, A61K 39/395, A61P 25/18, A61P 25/28, A61P 25/00, A61K 38/48.					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)									
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica				Categoría del documento citado ⁽²⁾	
ISA	Schmid, R. S. <i>et al.</i> , 2005.	10/2005	1 a 4	Pág. 1633, Col. 1, Párr. 2 – Fig. 1.				X	
			5 a 7					Y	
	Nogi, T. <i>et al.</i> , 2006.	09/08/2006	-	-				A	
	US9241975	26/01/2016	-	-				A	
	US6323177	27/11/2001	5 a 7	Col. 15, líneas 6 a 9 – Col. 16, líneas 28 a 31 - Col. 85, Reiv. 1 - Col. 86, Reiv. 17.				Y	
EPO	Hethorn W. R. <i>et al.</i> , 2015.	01/05/2015	-	-				A	
	Daily J. L. <i>et al.</i> , 2011.	09/12/2011	-	-				A	
Patbase	US2003165485	04/09/2003	-	-				A	
	US2009215896	27/08/2009	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Schmid, R. S. <i>et al.</i> , 2005. Reelin, Integrin and Dab1 Interactions during Embryonic Cerebral Cortical Development. CEREBRAL CORTEX, 20051001 Oxford University Press, GB. Vol: 15, Nr: 10, Page(s): 1632 – 1636.							
		Nogi, T. <i>et al.</i> , 2006. Structure of a signaling-competent reelin fragment revealed by X-ray crystallography and electron tomography. The EMBO Journal, 20060809 European Molecular Biology Organization. Vol: 25, Nr: 15, Page(s): 3675 – 3683.							
		Hethorn W. R. <i>et al.</i> , 2015. Reelin supplementation recovers synaptic plasticity and cognitive deficits in a mouse model for Angelman syndrome. Eur J Neurosci. 2015 May;41(10):1372-80. doi: 10.1111/ejn.12893.							
		Daily J. L. <i>et al.</i> , 2011. Adeno-Associated Virus-Mediated Rescue of the Cognitive Defects in a Mouse Model for Angelman Syndrome. PLoS One. 2011; 6(12): e27221.							
⁽²⁾ Categorías de documentos citados									

Oficio N° 200971 de 13 de mayo de 2020

Ref. Expediente N° NC2019/0001060

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: 01/05/2020	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	