

CASTELLANOS M. & CO
ABOGADOS
Calle 94A No. 7A-09
Bogotá D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048135- -00013-0000

Fecha: 2009-10-05 14:47:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

Señora

JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: Expediente No. 03.048.135

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIÓN VACUNAL QUE
COMPRENDE FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE ALFA (TGF-
ALPHA)"

Solicitante: CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 5933 notificado por fijación en lista del 22 de mayo de 2009, para el cual solicite una prórroga el 21 de agosto de 2009 y estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Claridad de las reivindicaciones

▪ El oficio establece que en biología no existe la diferenciación en cuanto a células inferiores o superiores y por lo tanto la expresión que se emplea en las reivindicaciones no es clara. Adicionalmente se afirma en el oficio que no hay sustento descriptivo porque la expresión de la proteína no se llevo a cabo en todos los vectores y organismos reclamados.

En cuanto al sustento descriptivo, el solicitante está de acuerdo en que se plantea el ejemplo de la expresión en bacterias, pero en el aparte "Divulgación de la Invención",

particularmente en el acápite A del punto 1 se dice textualmente lo siguiente:

A) Obtención de la proteína de fusión TGFa-Proteína transportadora por métodos de ingeniería genética:

El gen que codifica para el hTGFa (500 pb) se amplifica mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores específicos. El fragmento de ADN resultante es digerido y ligado en un sitio de unión específico a un vector de expresión en el cual se encuentra clonado el gen que codifica para la proteína transportadora, de manera que la proteína resultante incluye una copia o mas de las dos moléculas. Se puede utilizar cualquier vector de expresión tanto de células superiores (mamíferos) como inferiores (bacterias o levaduras).

Como puede apreciarse en la línea subrayada se describe que puede ser clonado en un vector de expresión y además que este vector de expresión puede ser de células superiores o de bacterias. Por tanto, muy respetuosamente, considero que este aspecto se encuentra debidamente sustentado en la descripción, aún cuando no esté ejemplificado, ante esto el examinador debe tener en cuenta que los ejemplos son una manera de ilustrar la invención y no de limitar el alcance de la misma, como bien lo establece la decisión 486 en su artículo 28, literal e), según el cual la divulgación debe proporcionar:

"una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos y referencias a los dibujos, de ser estos pertinentes"

En consecuencia no se pueden requerir ejemplos sobre cómo se llevo a cabo la expresión de la proteína en todos los vectores y organismos que se reclaman por cuanto así no lo exige la legislación. Basta con describir la forma de realización preferida mediante ejemplos y dibujos, de ser necesario.

Relativo a la expresión "células superiores e inferiores" el solicitante aclara que en el lenguaje del laboratorio es frecuente denominar las células de mamíferos como células superiores (en la evolución) y las bacterias y otros organismos procariotas como células inferiores. Sin embargo, con el objeto de dar claridad a la reivindicación 3 se sustituyó la expresión células superiores e inferiores por **células eucariotas y procariotas**, respectivamente.

Por otra parte, las reivindicaciones 9 y 10 se eliminaron para superar la objeción del examinador.

Teniendo en cuenta las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio, las objeciones por claridad se deben tener por superadas toda vez que se cumple con las disposiciones del Art. 30 de la decisión 486, esto es, las reivindicaciones se presentan de forma clara y concisa y están enteramente sustentadas por la descripción.

Nivel Inventivo de la Solicitud

- Ese Despacho considera que la solicitud carece de nivel inventivo frente a los documentos D1 (US 5894018) y D2 (D'Errico A). Establece que la única diferencia de D1 con la solicitud con es que ésta última menciona el $TGF\alpha$ autólogo pero que esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado porque $TGF\alpha$ y EGF se encuentran íntimamente relacionados y se unen al mismo receptor de superficie celular. Argumenta además que el técnico medio emplearía $TGF\alpha$ en vacunas para el cáncer a partir de las enseñanzas de D2.

En relación con el documento D'Errico y col. (D2), el autor muestra evidencias sobre la asociación entre la expresión de TGF-alfa y las metástasis linfáticas en los adenocarcinomas del tracto gastro esofágico. Aunque en este artículo el autor revela que la expresión de TGF-alfa está asociada con la ocurrencia de metástasis, un experto medio en el arte conoce gran cantidad de reportes contradictorios en relación a la conexión entre la expresión de TGF-alfa y el pronóstico de los tumores. Mientras que la expresión de TGF-alfa es un mal marcador del pronóstico para carcinomas escamosos del esófago, otros autores han encontrado que es un buen marcador pronóstico en carcinomas colorrectales. El hecho de que no haya una correlación directa entre la expresión de TGF-alfa y el pronóstico de los tumores hace que no sea obvio para un experto en el arte previo que la vacuna de la presente invención, que contiene como principio activo TGF-alfa, pueda ser útil en el tratamiento de los tumores. Un argumento adicional a favor del nivel inventivo de las reivindicaciones es el mecanismo de acción autocrino propuesto para esta composición vacunal y que será discutido mas adelante en este memorial.

El examinador considera que a la luz del documento D1 las reivindicaciones no resultan inventivas. Sin embargo, el solicitante pone a consideración de su Despacho los siguientes argumentos que enfatizan el nivel inventivo del juego de reivindicaciones propuesto.

Está bien documentado en el arte previo, específicamente en el campo de la vacunología, las diferencias entre vacunas conjugadas y aquellas vacunas basadas en proteínas de fusión. Dado que cada una de ellas tiene rasgos estructurales diferentes, la respuesta inmune que inducen es también completamente diferente. Incluso para el caso de las proteínas de fusión, el diseño juega un papel importante en la respuesta inmune inducida. Cuando la proteína de fusión contiene elementos contiguos, los epitopos expuestos son diferentes a aquellos epitopos expuestos cuando la secuencia de un elemento es insertada dentro de la secuencia del otro elemento. En el primer caso la estructura terciaria de los componentes se mantiene igual, es decir no cambia. En el segundo caso

la secuencia primaria de aminoácidos se interrumpe por la inserción de una nueva secuencia y este cambio tiene un efecto sobre la estructura conformacional de ambos elementos, y por tanto no es predecible el tipo de respuesta inmune que será capaz de inducir.

D1 revela una vacuna conjugada que contiene EGF, donde el EGF está unido a la proteína transportadora por el método del glutaraldehído y como consecuencia se obtiene un sistema poli disperso, en otras palabras, por este método todos los residuos de aminoácidos reaccionan y como consecuencia muchas moléculas de EGF se pueden unir a la misma molécula de proteína transportadora. La falta de reproducibilidad entre los diferentes lotes de vacunas es una de las desventajas de este método.

En la presente invención se reclama una proteína de fusión compuesta por la inserción de la secuencia que codifica para el TGF-alfa entre los residuos 45/46 de la secuencia que codifica para la proteína p64k, consecuentemente la proteína de fusión contiene una molécula de TGF por cada molécula de la proteína p64k. La estructura espacial del TGF-alfa en este contexto podría ser diferente a la estructura de la molécula original dado que los residuos de Cys in la secuencia de TGF pueden unirse a los residuos Cys de la secuencia de la proteína p64 y por tanto no se formarían los 3 lazos que conforman la estructura espacial del TGF-alfa.

La vacuna-EGF revelada en D1 comprende varias moléculas de EGF por cada molécula de proteína transportadora y dado que por cada molécula de la proteína de fusión reclamada en la presente invención la relación de masa es 5 500/64 000 daltons, el examinador debe coincidir en que no es obvio el tipo de respuesta inmune que debe inducir esta ultima molécula a partir de los datos de la respuesta inmune que desencadena la molécula revelada en D1. Adicionalmente, en este caso, la reproducibilidad entre los lotes de vacuna es una ventaja de esta alternativa técnica.

El inventor ha caracterizado la respuesta inmune inducida por la vacuna de la presente invención. Brevemente, ratones inmunizados con diferentes formulaciones que contienen P64khisTGF-alfa desarrollaron anticuerpos contra hTGF-alfa, predominantemente de clase IgG y los títulos de anticuerpos oscilaron entre 10,000 y 50,000. Adicionalmente, se obtuvieron anticuerpos neutralizantes que reconocen el precursor natural del TGF-alfa humano expresado en una línea celular. Estos anticuerpos pueden inducir una respuesta celular contra los tumores (CDC, ADCC), y también inhiben la activación yuxtacrina del receptor.

Los resultados del estudio de la inmunodominancia de la respuesta de anticuerpos inducida por P64khisTGFalfa fueron impredecibles. Para este propósito se sintetizaron

cuatro péptidos que cubrían completamente la secuencia del TGF-alfa, en dichos péptidos se conservaron las estructuras conformacionales en forma de lazos presentes en la molécula original. La región mas inmunogénica de la molécula de TGF-alfa incluida en la proteína de fusión es el lazo C (C-loop) y el extremo C-terminal porque los anticuerpos anti-TGF alfa inducidos por la vacunación reaccionaron fundamentalmente contra este modelo de péptido sintético. Sorprendentemente, las regiones C-loop y C-terminal contienen residuos críticos para la unión al receptor. Estos resultados han sido incluidos en un artículo científico enviado para su publicación.

Contrario al EGF, el cual ejerce su función biológica mediante un mecanismo **paracrino**, el TGF-alfa lo hace por un mecanismo de ciclo **autocrino**. Tomando en cuenta estos argumentos no resulta obvio que los anticuerpos anti-TGF alfa puedan bloquear el mecanismo autocrino, y mucho menos que los anticuerpos levantados contra la vacuna de la presente invención inhiban el crecimiento de líneas de células tumorales cuyo crecimiento depende de TGF-alfa.

Respetuosamente solicito a ese Despacho que se conceda el privilegio de patente a la presente solicitud toda vez que la misma cumple con las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486.

3. ANEXOS

Capitulo reivindicatorio

Formato de modificaciones

Recibo de pago por modificaciones

Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70819 del Cons. Sup. de la Judicatura

Carrera 9ª. No. 93-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá D.C.

- 5 OCT. 2009

PATENTES/P0968/MEMORIAL FONDO II



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

①

SOLICITUD DE:



Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

②

SOLICITANTE

Nombre: CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

Dirección: Calle 216 Esq. 15, Atabey, Playa, C. Habana 12100, CUBA

Nacionalidad o Domicilio: La Habana, Cuba

Lugar de Constitución: Cuba

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A.

Dirección: CALLE 94A No. 7A-09

Teléfono: 756 07 70 Fax: 7 55 01 58

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

39'779.654

TPA

70.819

④

Número de Expediente:

03.048.135

⑤

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo pliego reivindicatorio al cual solicito se conceda el privilegio de patente.

⑥

Comprobante de pago No.

09 - 74,433

Fecha

02/10/2008

⑦

Anexos:



Comprobante de pago de la tasa.



Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.



Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE MARGARITA CASTELLANOS A.

FIRMA

CO 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - MCA/zca-P0968

- 5 OCT. 2009

0968
149

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800171

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048135-00013-0000

Fecha: 2009-10-05 14:47:30 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 8

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 74,433
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105831913	02/10/2009	3,118,640.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

REIVINDICACIONES

1. Composición vacunal que contiene $\text{TGF}\alpha$ autólogo ó cualquier derivado del mismo ó su combinación con otros ligandos del EGF-R tales como el EGF, enlazados a la proteína transportadora P64K de *Neisseria meningitidis*, tanto por conjugación química como genéticamente, que contiene un adyuvante, capaz de producir una respuesta inmune específica contra el $\text{TGF}\alpha$ autólogo. 1/1
2. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene $\text{TGF}\alpha$ humano recombinante.
3. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene una proteína de fusión recombinante entre el $\text{TGF}\alpha$ y la P64K de *Neisseria meningitidis* clonada en cualquier vector de expresión tanto de células eucariotas como procariotas y expresada en bacterias, levaduras o células eucariotas.
4. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene una proteína de fusión recombinante entre el $\text{TGF}\alpha$ y la P64K de *Neisseria meningitidis* clonada en un vector de expresión de células procariotas y expresada en *E.coli*.
5. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene una proteína de fusión recombinante entre el $\text{TGF}\alpha$ y la P64K de *Neisseria meningitidis* clonada en un vector de expresión de células procariotas que presenta una secuencia genética codificante para seis histidinas en el extremo N-terminal de la P64K y expresada en *E.coli*.
6. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene un conjugado químico entre $\text{hTGF}\alpha$ y P64K de *Neisseria meningitidis*. 1/1
7. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene $\text{hTGF}\alpha$, hEGF y P64K de *Neisseria meningitidis* unidos por un método químico. 1/1
8. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene $\text{hTGF}\alpha$, hEGF y P64K de *Neisseria meningitidis* en una proteína de fusión recombinante clonada en un vector de células procariotas y expresada en *E.coli*.
9. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene Adyuvante incompleto de Freund como adyuvante.
10. Composición vacunal según reivindicación 1, que contiene $\text{Al}(\text{OH})_3$ como adyuvante.