

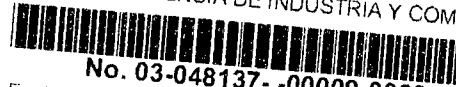
Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-048137- -00009-0000

Fecha: 2009-01-26 13:59:12 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 5

Referencia : Expediente No. **03.048.137**

Asunto : Solicitud de patente para **"COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA POTENCIAR LA INMUNOGENENECIDAD DE ANTÍGENOS POCO INMUNOGÉNICOS"**

Solicitante : **CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR**

Fecha de solicitud : **6 de Junio de 2003**

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pié de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente manifiesto a Usted que, en tiempo oportuno, interpongo recurso de reposición contra la resolución No. 54674 de fecha 23 de diciembre de 2008 mediante la cual ese Despacho decidió negar la solicitud de patente de la referencia, para que se revoque dicha Resolución.

Los motivos de inconformidad sobre los cuales sustento este recurso aparecen a continuación en este escrito.

1. LA RESOLUCION No. 54674

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. 54674 por la cual se niega la patente que fue solicitada el 6 de Junio de 2003, para el invento denominado: **COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA POTENCIAR LA INMUNOGENENECIDAD DE ANTÍGENOS POCO INMUNOGÉNICOS**, y radicada bajo el expediente N° **03.048.137**



2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 54674

Argumenta su Despacho que el documento D1 (Estevez F.et.al) afecta el nivel inventivo de las reivindicaciones de la presente solicitud y afirma que en dicho documento hay una clara indicación del efecto inmunopotenciador de la asociación VSSP-adyuvante, respecto de la respuesta inmune general que se produce luego de su administración, mencionando que la mayor potenciación de respuesta inmune se logra cuando el gangliósido utilizado es el GD3.

Adicionalmente indica que la única diferencia existente entre la presente solicitud y el documento D1 es que la solicitud incluye, de manera opcional, un segundo antígeno en la partícula VSSP y, que los datos presentados por el solicitante evidencian resultados equivalentes a los conocidos en estado del arte.

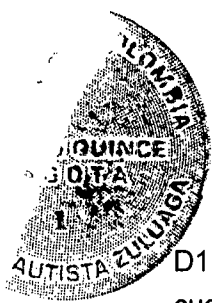
Concluye su Despacho que no existe evidencia concluyente que demuestre un efecto sorprendente.

3. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 54674 del 23 de diciembre de 2008.

En la Resolución, el examinador basa la negación de la solicitud en la obviedad de la presente invención a la luz de D1, el solicitante considera que el examinador esta en un error básicamente porque no ha comprendido la esencia de la presente invención. A los argumentos presentados como respuesta a las Acciones Oficiales anteriores se deben añadir las siguientes aclaraciones:

En primer lugar, el examinador plantea que la única diferencia entre D1 y la presente invención es que esta última incluye de manera opcional un segundo antígeno. El solicitante respetuosamente considera que el examinador está equivocado porque la presente invención reclama como composición farmacéutica al **VSSP y uno o más antígenos poco inmunogénicos** que pueden ser péptidos, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos poco inmunogénicos **y que opcionalmente puede contener un adyuvante**. El antígeno poco inmunogénico NO es opcional y en ningún caso es un gangliósido. Además, el examinador debe notar que para la presente invención, por VSSP se entiende una estructura nanoparticulada que contienen proteínas del complejo de proteínas de la membrana externa de Neisseria meningitidis y específicamente el gangliósido GM3, el cual juega un papel importante en la estructura físico química de los VSSP.



D1 enseña cómo hacer VSSP y enseña que el VSSP incrementa la inmunogenicidad de cualquier gangliósido. Es decir, **Estevez enseña cómo hacer una vacuna para levantar inmunogenicidad contra gangliósidos.**

Por el contrario la presente invención enseña cómo usar VSSP (construidos específicamente con GM3) para hacer inmunogénicos moléculas de otra naturaleza (como péptidos, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos) **simplemente mezclando** estos antígenos con el VSSP que contiene (formando parte de su estructura) GM3. El antígeno poco inmunogénico NO forma parte de la estructura de VSSP, esta simplemente mezclado. **La presente invención reclama un adyuvante para incrementar la inmunogenicidad de antígenos poco inmunogénicos diferentes de gangliósidos.**

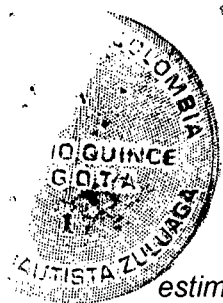
El examinador debe comprender que no hay evidencias ni en D1 ni en el arte previo de que VSSP pueda inducir la inmunogenicidad de otras moléculas sin necesidad de modificación química, simplemente mezclando dichos antígenos con VSSP. El resultado sorprendente de la presente invención es que **VSSP pueda usarse como adyuvante para moléculas diferentes de carbohidratos.**

El examinador también debe notar que la presente invención NO reclama los gangliósidos como antígenos poco inmunogénicos porque eso ya se conocía de Estévez y col. Sin embargo, es imposible tener VSSP sin gangliósidos porque estos forman parte estructural de los VSSP. Se sabe que el tamaño de las partículas es crucial para las propiedades adyuvantes del VSSP y los autores de la presente invención han publicado que además del tamaño de las partículas (25 nm), el potencial Z es otro rasgo importante de este adyuvante cuyo valor es -25 mV (cargado negativamente) y que esto se debe a la presencia del gangliósido en la estructura del VSSP. De hecho, el VSSP es la partícula adyuvante más pequeña de las reportadas hasta la fecha y se sabe del arte previo que los mecanismos de respuesta inmune mediados por las APC (de las siglas en ingles, antigen presenting cells), fundamentalmente células dendríticas, dependen del tamaño de las partículas antigénicas.

La siguiente tabla resume las diferencias esenciales entre la presente invención y la anterioridad D1:

Estevez y col.	Presente invención
Enseña que OMPC + gangliósido = VSSP	reclama VSSP + un/os antígenos poco inmunogénicos
Propone una solución para incrementar la inmunogenicidad contra gangliósidos	Propone una solución para incrementar la inmunogenicidad contra antígenos no-carbohidratos

En una respuesta anterior al examinador el solicitante había explicado...."El otro aspecto innovador es el uso del gangliósido. Debe observarse que en la presente invención no se reivindica cualquier gangliósido sino específicamente el GM3. Los inventores encontraron que el gangliósido tiene un papel funcional así como estructural (tamaño de partículas). Las composiciones farmacéuticas descritas en la actual invención tienen la capacidad de



estimular la respuesta inmune TCD8 efectora, que es particularmente relevante para los individuos con un sistema inmune altamente deprimido, como por ejemplo pacientes con cáncer o SIDA. En estos individuos, cuando se usa solo el complejo de proteína de la membrana externa de Neisseria meningitidis no se induce la respuesta inmune perceptiblemente pero la inclusión del gangliósido provoca un aumento espectacular..." Sin embargo el examinador consideró no tener en cuenta dicho argumento porque Estévez mencionó que GM3 es el gangliosido más inmunogénico. El solicitante respetuosamente discrepa del examinador porque el efecto del GM3 sobre la inducción de la inmunogenicidad a expensa de las células TCD8 efectoras es la propiedad sorprendente de la presente invención y no ha sido anticipado por ningún documento del arte previo y no puede inferirse de las mediciones realizadas por Estévez en D1.

De las anteriores explicaciones se entiende claramente cuál es el objeto de la invención y la solución propuesta que no había sido revelada con anterioridad y que no podría derivarse del arte previo. Por lo tanto, la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo estipulado por el artículo 18 de la Decisión 486.

4. PRUEBAS

Solcito que se tengan como tales, la respuesta dada por el solicitante al oficio No. 2749 notificado por fijación en lista del 22 de febrero 2008 y que reposan en el expediente correspondiente a la presente solicitud de patente.

5. PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

- a) Que se revoque la Resolución No. 54674 que niega el privilegio de patente para la solicitud de la referencia.
- b) Que se otorgue la respectiva patente para el invento denominado:
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS PARA POTENCIAR LA INMUNOGENECIDAD DE ANTÍGENOS POCO INMUNOGÉNICOS

**6. NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE**

El nombre y la dirección del recurrente son:

CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR

Calle 216 Esq. 15, Atabey, Playa

C. Habana 12100

Cuba

7. NOTIFICACIONES

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mi oficina en la Calle 94 A # 7A-09.

Del Señor Superintendente,

Atentamente,

Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Usaquén

T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.

Calle 94 A # 7A-09.

Teléfono: 6107420

Bogotá, D.C.

26 ENE. 2009

PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO
NOTARIA QUINCE (15) DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
EL ANTERIOR ESCRITO FUE PRESENTADO
PERSONALMENTE POR SU SIGNATARIO

Margarita Castellanos Abondano
QUIEN SE IDENTIFICO CON LA C.C. No.

39.777.654 DE USQUEEN Y

T.P. DE ABOGADO No. 70.819 DEL C.S. de la J.

Y RECONUCE SU CONTENIDO COMO CIERTO

Margarita Castellanos Abondano

FIRMA COMPARECIENTE:

FECHA: 26 ENE 2009

EL NOTARIO QUINCE



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA A RECURSO DE REPOSICIÓN

Abogada
Margarita Castellanos Abondano

ASUNTO	Radicación	03-48137
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	004

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/CU01/00010
 Fecha de Presentación Internal. 06/12/2001

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 42 a 79 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 109 a 110 según modificación de 28/12/2007.

Figuras: Folios: 84 a 86 como se radicó inicialmente.

Prioridad: 06/12/2000, Cuba, CU285/2000
 12/07/2001, Cuba, CU167/2001

Otros: Conceptos técnicos realizados.
 Respuestas del solicitante.
 Resolución N° 54674 de negación de patente
 Memorial de recurso del 26 de enero de 2009

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composiciones farmacéuticas para potenciar la inmunogenicidad de antígenos pocos inmunogénicos".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en composiciones inmunoestimuladoras capaces de generar respuestas inmunes antígeno-específicas.

Reivindicaciones 1– 13: Una composición farmacéutica para potenciar la inmunogenicidad de antígenos poco inmunogénicos, que contiene:

- (A) uno o más antígenos poco inmunogénicos;
- (B) un vehículo vacunal que consiste en proteoliposomas derivados del complejo de proteínas de la membrana de *Neisseria meningitidis* los cuales contienen gangliósidos incorporados; y
- (C) eventualmente uno o más adyuvantes.

IPC: A61K39/385 .

3. Argumentos del recurrente

3.1. Elementos fundamentales de la composición farmacéutica

Menciona el recurrente que la invención reclama como composición farmacéutica al VSSP y uno o más antígenos poco inmunogénicos que pueden ser péptidos, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos poco inmunogénicos y que opcionalmente puede contener un adyuvante. Donde el antígeno poco inmunogénico no es opcional y en ningún caso es un gangliósido. Además, por VSSP se entiende una estructura nanoparticulada que contiene proteínas del complejo de proteínas de la membrana externa de *Neisseria meningitidis* y específicamente el gangliósido GM3 (folio 151, último párrafo).

3.2. Problema a solucionar

Menciona el recurrente que Estevez, et.al., 2000 (D1) enseña como hacer VSSP y enseña que el VSSP incrementa la inmunogenicidad, es decir divulga como hacer una vacuna para levantar la inmunogenicidad contra gangliósidos (folio 152, párrafo 1).

Por su parte, la invención enseña como usar VSSP para hacer inmunogénicos moléculas de otra naturaleza (péptidos, polipéptidos, proteínas o ácidos nucleicos) simplemente mezclando estos antígenos con el VSSP que contiene GM3. El antígeno poco inmunogénico NO forma parte de la estructura de VSSP (folio 152, párrafo 2).

3.3. Resultado sorprendente de la invención

Menciona el recurrente que la presente invención reclama un adyuvante para incrementar la inmunogenicidad de antígenos poco inmunogénicos diferentes de los gangliósidos. Destaca que el resultado sorprendente de la presente invención es que VSSP pueda usarse como adyuvante para moléculas diferentes de carbohidratos (péptidos, polipéptidos, ácido nucleico) (folio 152, párrafo 3).

Adicionalmente, argumenta el recurrente que otro aspecto innovador es el uso del gangliósido, específicamente del tipo GM3, puesto que las composiciones farmacéuticas de la invención tienen la capacidad de estimular la respuesta inmune TCD8 efectora, que es particularmente relevante para los individuos con un sistema inmune altamente deprimido (folio 153, párrafo 1).

4. Respuestas al recurrente

4.1. Elementos fundamentales de la composición farmacéutica

De acuerdo con la reivindicación 1 (folio 109), los elementos fundamentales de la composición son: (A) uno o más antígenos poco inmunogénicos; (B) un vehículo vacunal que consiste en proteoliposomas derivados del complejo de proteínas de la

membrana de *Neisseria meningitidis* los cuales contienen gangliósidos incorporados; y (C) eventualmente uno o más adyuvantes.

Se le aclara al recurrente que este despacho se ha referido es a que **pueden haber uno o más antígenos poco inmunogénicos**, y no que el antígeno como tal sea opcional. Por otra parte, es claro que el gangliósido para la composición no hace parte de los antígenos poco inmunógenos. Por tanto, no hay discrepancias en lo que se refiere a los elementos fundamentales de la composición.

4.2 Problema a solucionar

Como menciona el recurrente, el problema a solucionar en D1 y la solicitud son diferentes. En D1 el objeto es conseguir una respuesta inmune contra gangliósidos utilizando una composición de VSSP que contienen gangliósidos, mientras que el objeto de la solicitud es conseguir una respuesta inmune contra antígenos poco inmunógenos utilizando una composición que cuya estructura fundamental es VSSP que contienen gangliósidos y el o los antígenos.

Sin embargo, pese a que el problema a solucionar sea diferente, en D1 hay una clara indicación sobre el efecto inmunopotenciador de esta asociación VSSP-adyuvante respecto de la respuesta inmune general (no restringida a respuesta específica anti-gangliosídica) que se produce luego de su administración (ver Resumen), por tanto hace una sugerencia al uso que se le esta dando en la solicitud a la invención.

4.3. Resultado sorprendente de la invención

Como se mencionó anteriormente, la anterioridad D1 había divulgado en efecto inmunopotenciador de la asociación VSSP-adyuvante y que esta respuesta no era restringida a una respuesta anti-gangliosídica. Por tanto, VSSP pueda usarse como adyuvante para moléculas diferentes de carbohidratos (péptidos, polipéptidos, ácido nucleico) no puede considerarse un avance sorprendente respecto al estado de la técnica.

El recurrente también menciona que la inducción de la inmunogenicidad a expensas de las células TCD8 efectoras es la propiedad sorprendente de la invención. Sin embargo, esta propiedad es un resultado esperado por el uso de este tipo de partículas VSSP descritas por D1 y por tanto, esta propiedad de respuesta inmune de células TCD8 esta implícita al tipo de partícula en sí y no es un efecto técnico aportado por la solicitud.

Adicionalmente, el recurrente menciona como aspecto innovador de la invención el uso del gangliósido específico GM3, porque este gangliósido específicamente tiene un efecto tanto funcional como estructural en la partícula VSSP. Sin embargo, esta mención también se encuentra en D1, en el cual se divulga que el gangliósido GM3 es considerado el más inmunógeno de los ensayados (pág 196, columna izq, 3er párrafo).

El efecto de GM3 sobre la inducción de la inmunogenicidad a expensas de las células TCD8 aunque no había sido explicado específicamente en D1, es decir no se conocía el mecanismo molecular por el cual se generaba el incremento en la inmunogenicidad, si era evidente de D1 la respuesta inmune que generaba y que es de interés para su utilización en composiciones vacunales. Por tanto, el suministro de esta información sobre las células TCD8 por parte de la solicitud, no puede considerarse como un aspecto innovador de la invención.

5. Conclusión

Con los argumentos anteriores se concluye que la solicitud se trata de una composición farmacéutica que carece de nivel inventivo respecto a la información conocida en el estado del arte.

Por lo anterior, se recomienda ratificar la Resolución N°54674 del 23 de Diciembre de 2008, en particular el artículo primero de la misma, donde se niega el privilegio solicitado para obtener patente a la presente solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO No. 199	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
------------------------------------	---