

Daniel Diaz
16-07

86

Clarke, Modet & Co

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-107300-00006-0000

Fecha: 2010-06-03 15:02:49 Dep. 2020 DIR.NULVASCOR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL III
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9

P-699

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **05-107.300**
Solicitud de patente a nombre de **CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR**, domiciliada en Ciudad de la Habana, Cuba, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 4330 notificado por fijación en lista el 26 de marzo de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1042, me permito manifestar:

1. Modificación del capítulo reivindicatorio

Basándose en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizan las modificaciones enunciadas a continuación.

- 2.1. Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 5, 6, 19, 20 y 21. ✓
- 2.2. Las reivindicaciones 1 a 4 se mantienen igual a las antiguas reivindicaciones 1 a 4.
- 2.3. La nueva reivindicación 5 es una combinación de las antiguas reivindicaciones 5, 7, 8 y 10.
- 2.4. Las nuevas reivindicaciones 6 a 11 y 13 corresponden a las antiguas reivindicaciones 11 a 18.
- 2.5. Se incluye nueva reivindicación 12, la cual se refiere a una línea celular que expresa el fragmento de las nuevas reivindicaciones 5 a 10.

caracter motorales
propuestas

Clarke, Modet & C^o

2

COLOMBIA

En cuanto a estas modificaciones me permito decir que las mismas **no amplían de ninguna manera** la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

De acuerdo con lo establecido en los conceptos 09-001524 y 09-12566 emitidos por esa Superintendencia, no anexamos tasa de modificación de las reivindicaciones, toda vez que la fecha de presentación de esta solicitud es anterior al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la invención:

Con el fin de superar las objeciones planteadas por el examinador en este punto el solicitante presenta un nuevo juego de reivindicaciones donde se han eliminado las reivindicaciones 5 y 21, cuya claridad había sido cuestionada por ese Despacho.

3. Excepciones de patentabilidad:

Se eliminaron del pliego de reivindicaciones las cláusulas relacionadas con métodos de diagnóstico, tratamiento o de uso, es decir, las reivindicaciones 19, 20 y 21.

4. Nivel inventivo:

El solicitante difiere de la posición del examinador, pues obtener el anticuerpo en cuestión requirió de trabajo experimental más allá de las técnicas de humanización generales descritas en el estado de la técnica. De ninguna manera un técnico versado en la materia habría esperado que las mutaciones propuestas iban a originar un anticuerpo que retuviera las propiedades de reconocimiento del anticuerpo murino original al tiempo que redujeran los efectos secundarios indeseables asociados a dicho anticuerpo murino. Claramente los datos sobre las secuencias a cambiar y las secuencias de reemplazo no era información que existiera en ningún documento del estado del arte previo.

Respetuosamente, consideramos que el examinador se equivoca en el análisis de este requisito pues parte del principio que los anticuerpo monoclonales de D1 son humanizados, ignorando la información suministrada por el mismo solicitante al final de la página 1 de la descripción, donde se establece que la patente EP 0972782, es decir D1, describe un anticuerpo monoclonal **murino 14F7**, el cual tiene un isotipo Ig 1 y fue generado a partir de la inmunización

Di no presenta Ao.
humanizado

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

3

de ratones Balb/c con el gangliósido NGcGM3 conjugado hidrofóticamente con lipoproteínas de baja densidad (VLDL) en presencia del adyuvante de Freud. Dado que el anticuerpo fue producido por inmunización de ratones es claro que dichos anticuerpos son murinos. Además, como D1 no hace ninguna modificación sobre dicho anticuerpo, es evidente que dicho anticuerpo no era humanizado.

Basándonos en esta información y en el contenido de la página 2 de la descripción de la presente solicitud, donde se indica que el anticuerpo 14F7 murino tiene ciertas desventajas para el tratamiento de humanos como el corto tiempo de vida media en sangre, la pérdida de propiedades inmunológicas y la inducción de respuestas inmunes adversas o efectos colaterales luego de aplicaciones seguidas, es evidente que en el estado de la técnica existía la necesidad de contar con nuevos y diferentes anticuerpos monoclonales, que no presentaran dichas desventajas o que estas propiedades indeseables fueran menores a las reportadas para los anticuerpo murinos.

Ahora bien, aunque un técnico versado en la materia pudiera haber planteado, antes de la presentación de la presente solicitud, que una opción para superar las desventajas antes mencionadas era humanizar un anticuerpo murino, ningún técnico, incluso conociendo la información de D1, podría haber derivado evidentemente de la información de D1, cuáles serían los fragmentos de la secuencia de aminoácidos del anticuerpo murino 14F7 que se podrían reemplazar y cuáles eran específicamente los fragmentos humanos que se podían insertar en el anticuerpo murino 14F7, sin que ello afectar la unión sitio-específica requerida para que el anticuerpo de la invención reconozcan y enlacen al gangliósido N- glicolil GM3 y que además, originaran un anticuerpo que no presentara las desventajas reportadas por los anticuerpos murinos.

Esta labor se torna aún más compleja si se tiene en cuenta que los anticuerpos no son un rompecabezas en el cual se puedan eliminar o insertar fragmentos peptídicos sin que se afecte su afinidad por el antígeno. Por lo tanto, cualquier técnico versado en la materia esperaría que una modificación errada en el anticuerpo murino afectar negativamente la constante de afinidad entre el anticuerpo 14F7 y su antígeno, en este caso el gangliósido N- glicolil GM3.

Resumiendo lo expuesto y finalizando con los argumentos basados en el contenido del Manual Andino de Patentes, documento no vinculante para esa Oficina pero que constituye una clara guía para la correcta evaluación de las solicitudes de patentes a la luz de la Decisión 486, es claro que la invención cumple con el requisito de nivel inventivo pues no todas las respuestas requeridas para el análisis del nivel inventivo son afirmativas.

anode seconds /
ACM 1477

Obtained molecules?

95%
95%
95%

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

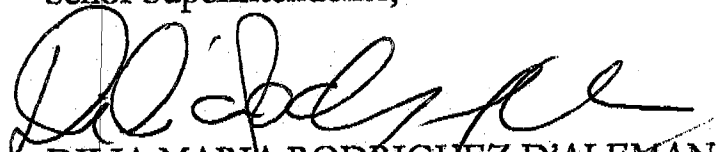
- ¿Estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema? SI. Es posible que cualquier persona versada en la materia hubiera pensado en humanizar un anticuerpo murino, como el anticuerpo 14F7.
- ¿De resolverlo en la forma en que se reivindica? No. Aún cuando se conocían diferentes anticuerpos humanizados y se habían establecido las secuencias del anticuerpo 14F7, una persona versada en la materia no podido prever cuáles de los sitios de la secuencia del anticuerpo murino podían ser eliminados y menos, establecer que justo las secuencias propuestas por el solicitante serían las secuencias ideales para reducir las desventajas del AcM 14F7, sin que se afecte negativamente la unión específica anticuerpo-antígeno.
- ¿De prever el resultado? No. Pues únicamente el trabajo de los inventores ha llevado a establecer las secuencias específica necesarias para humaniza el anticuerpo 14F7 sin que afinidad por el gangliósido N- glicolil GM3 se redujera o se eliminara y sin producir efectos secundarios en el paciente.

Dado que dos de las tres preguntas establecidas en el análisis problema-solución son negativas, es claro que la presente invención tiene nivel inventivo.

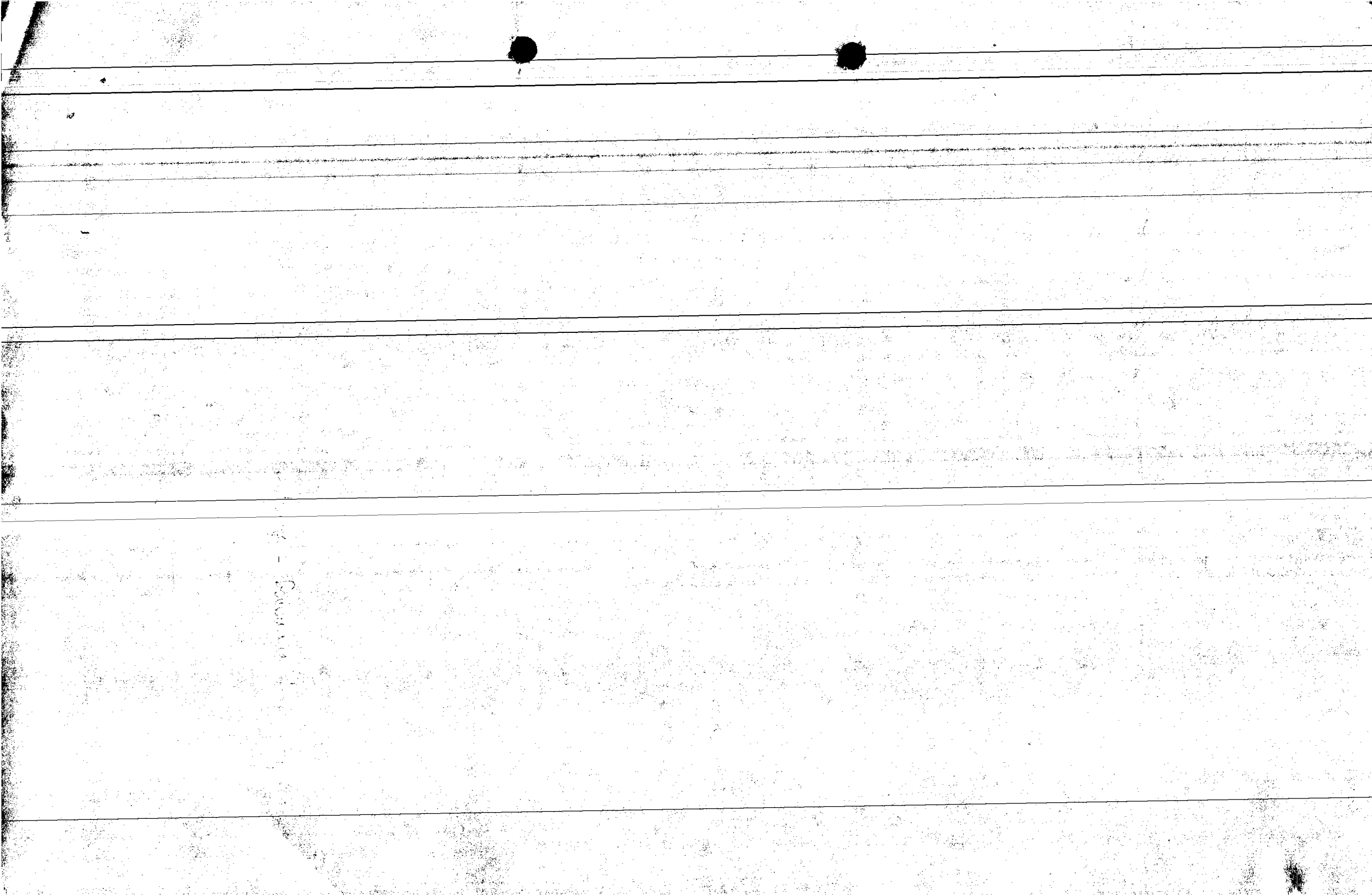
A la luz de los argumentos expuestos y en vista de las enmiendas realizadas a las reivindicaciones, la invención reivindicada es patentable.

Por consiguiente, se solicita de manera atenta que sean reconsideradas todas las objeciones manifestadas por ese despacho en cuanto a los requisitos de patentabilidad (claridad, materia exceptuada de patentabilidad y nivel inventivo) de la materia objeto de la solicitud en estudio y conceder finalmente el privilegio de patente de invención a la presente solicitud.

Señor Superintendente,


DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882
TP 20824 CSJ

MRO.



REIVINDICACIONES

- ① Un anticuerpo recombinante derivado del anticuerpo monoclonal murino 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901, caracterizado porque las secuencias de las regiones hipervariables (CDRs) de las cadenas pesadas y ligeras se muestran a continuación:

CADENA PESADA

CDR1: SYWIH

CDR2: YIDPATAYTESNQKFKD

CDR3: ESPRLRRGIYYAMDY

CADENA LIGERA

CDR1: RASQSISSNNLH

CDR2: YASQSISS

CDR3: QQSNRWPLT

2. El anticuerpo de acuerdo a la reivindicación 1 caracterizado porque es una variante quimérica del anticuerpo 14F7 que contiene los CDR y las regiones marco (FRs) de las cadenas pesadas y ligeras de dicho anticuerpo 14F7 y la región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana y la región constante de la cadena ligera humana Ck con la siguiente secuencia de los FRs de las cadenas pesadas y ligeras.

CADENA PESADA

FR1: QVQLQQSGNELAKPGASMKMSCRASGYSFT

FR2: WLKQRPDQGLEWIG

FR3: KAILTADRSSNTAFMYLNSLTSEDSAVYYCAR

FR4: WGQGTTVTVSS

CADENA LIGERA

FR1: DLVLTQSPATLSVTPGDSVSFSC

FR2: WYQQRTHESPRLLIK

FR3: GIPSRFSGSGSGTDFTLSIISVETEDFGMYFC

FR4: FGAGTKLELKRA

3. Un anticuerpo de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado porque es una variante humanizada del anticuerpo monoclonal 14F7 que contiene mutaciones puntuales en los FRs de las cadenas pesadas y ligeras para reducir la inmunogenicidad.
4. Un anticuerpo de acuerdo a la reivindicación 3 caracterizado porque es una variante humanizada del anticuerpo monoclonal 14F7 cuyas FRs de las cadenas pesadas y ligeras contiene las siguientes mutaciones:

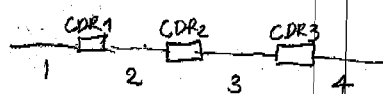
CADENA PESADA:

Posición 5: Q por V ✓

Posición 9: N por A ✓

Posición 11: L por V Conserv.

Posición 12: A por V Conserv.



91
8

Posición 18: M por V → *Conserv.*
Posición 19: K por R → *Conserv.*
Posición 20: M por V → *Conserv.*
Posición 40: R por A ✓
Posición 42: D por G ✓

CADENA LIGERA:

Posición 39: R por K → *Conserv.*
Posición 40: T por P ✓
Posición 41: H por G ✓
Posición 42: E por Q ✓

5. Un fragmento Fv de cadena sencilla derivado del anticuerpo monoclonal 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901, caracterizado porque las secuencias de los CDRs y las FRs de cadena pesada y ligera se muestran a continuación:

CADENA PESADA:

CDR1: SYWIH
CDR2: YIDPATAYTESNQKFKD
CDR3: ESPRLRRGIYYAMDY
FR1: QVQLQQSGNELAKPGASMKMSCRASGYSFT
FR2: WLKQRPDQGLEWIG
FR3: KAILTADRSSNTAFMYLNSLTSEDSAVYYCAR
FR4: WGQGTTVTVSS

CADENA LIGERA:

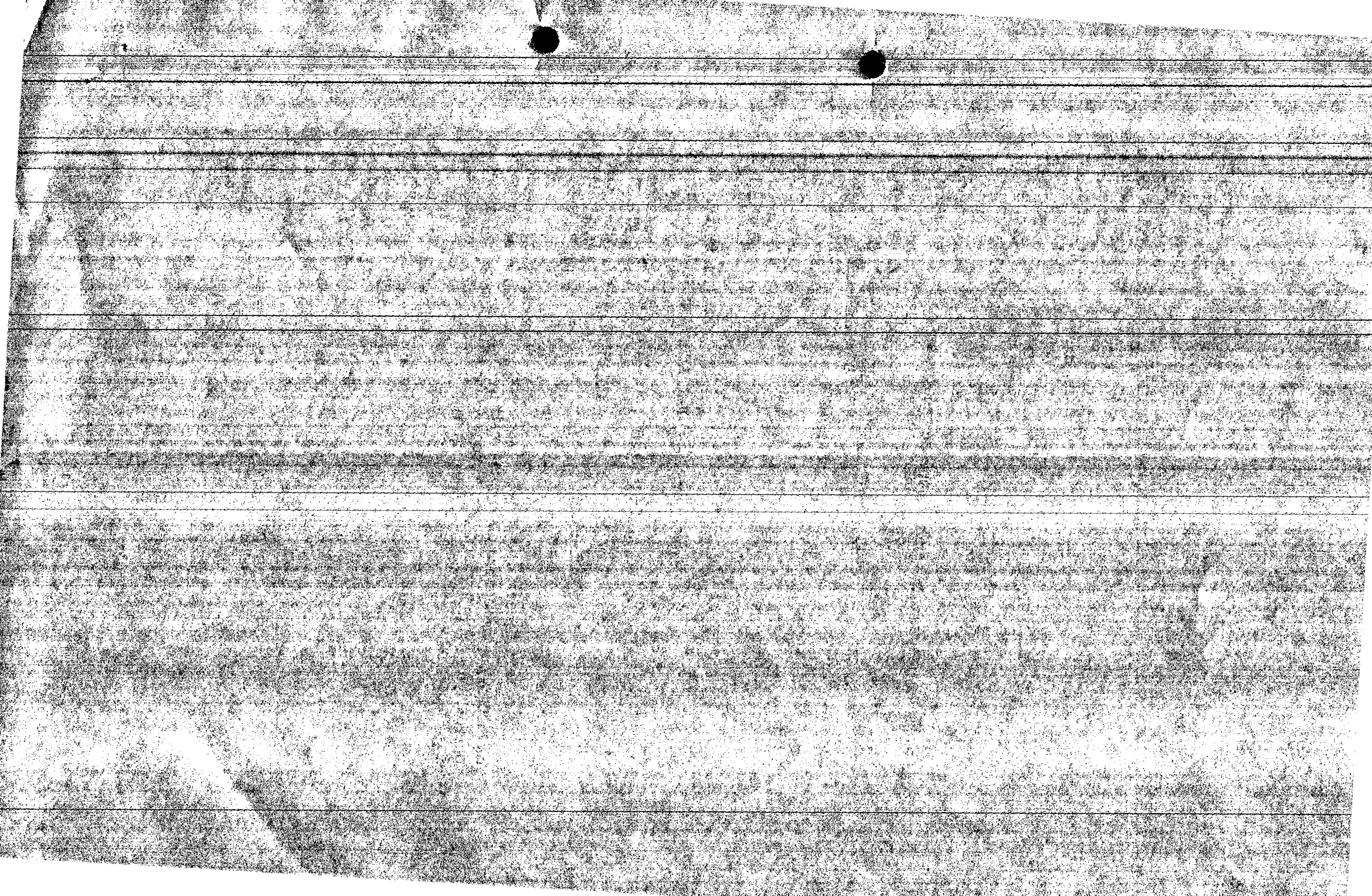
CDR1: RASQSISSNNLH
CDR2: YASQSISS
CDR3: QQSNRWPLT
FR1: DLVLTQSPATLSVTPGDSVSFSC
FR2: WYQQRTHESPRLLIK
FR3: GIPSRFSGSGSGTDFTLSIISVETEDFGMYFC
FR4: FGAGTKLELKRA

Y donde las FRs de las cadenas pesadas y ligeras comprenden las siguientes mutaciones:

CADENA PESADA:

Posición 5: Q por V
Posición 9: N por A
Posición 11: L por V
Posición 12: A por R
Posición 18: M por V
Posición 19: K por R
Posición 20: M por V
Posición 38: K por R
Posición 40: R por A
Posición 42: D por G
Posición 48: I por V

6



CADENA LIGERA:

Posición 39: R por K
 Posición 40: T por P
 Posición 41: H por G
 Posición 42: E por Q
 Posición 58: I por V

6. Un fragmento Fv de cadena sencilla derivado del anticuerpo monoclonal 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901 de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizado porque contiene la secuencia de la región variable del anticuerpo monoclonal 14F7 y la región variable de cadena ligera cuya secuencia es como sigue:

Fr1

DI VMFQSPASLAVSLGQRATISC

CDR 1

RASQSVSSSSYSYMH

Fr 2

WYQQKPGQPPKLLIK

CDR 2

YASNLES

Fr 3

GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC

CDR 3

QHSRDVPLTF

Fr 4

GAGTKLEIK

7. Un fragmento Fv de cadena sencilla derivado del anticuerpo monoclonal 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901 de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizado porque contiene la secuencia de la región variable del anticuerpo monoclonal 14F7 y la región variable de cadena ligera cuya secuencia es como sigue:

Fr1

DIQMTQTPSSLSASLGDRVITISC

CDR 1

RASQDISNYLN

Fr 2

WYQQKPDGTVKLLIV

CDR 2

Y T S R L H S

Fr 3

G V P S R F S G S G S G T D Y S L T I S N L E Q E D I A T Y F C

CDR 3

Q Q G N T L P P T F

Fr 4

G A G T K L E L K

8. Un fragmento Fv de cadena sencilla derivado del anticuerpo monoclonal 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901 de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizado porque contiene la secuencia de la región variable del anticuerpo monoclonal 14F7 y la región variable de cadena ligera de un anticuerpo humano cuya secuencia es como sigue:

Fr1

D I Q M T Q T P S S L S A S V G D R V T I T C

CDR 1

R A S Q S I S S F L N

Fr 2

W Y Q Q K P G K A P K L L I Y

CDR 2

A A S N L Q S

Fr 3

G V P S R F S G R G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A A Y Y C

CDR 3

Q Q G Y T T P L T F

Fr 4

G Q G T K L E L K

9. Un fragmento Fv de cadena sencilla derivado del anticuerpo monoclonal 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901 de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizado porque contiene la secuencia de la región variable del anticuerpo monoclonal 14F7 y la región variable de cadena ligera cuya secuencia es como sigue:

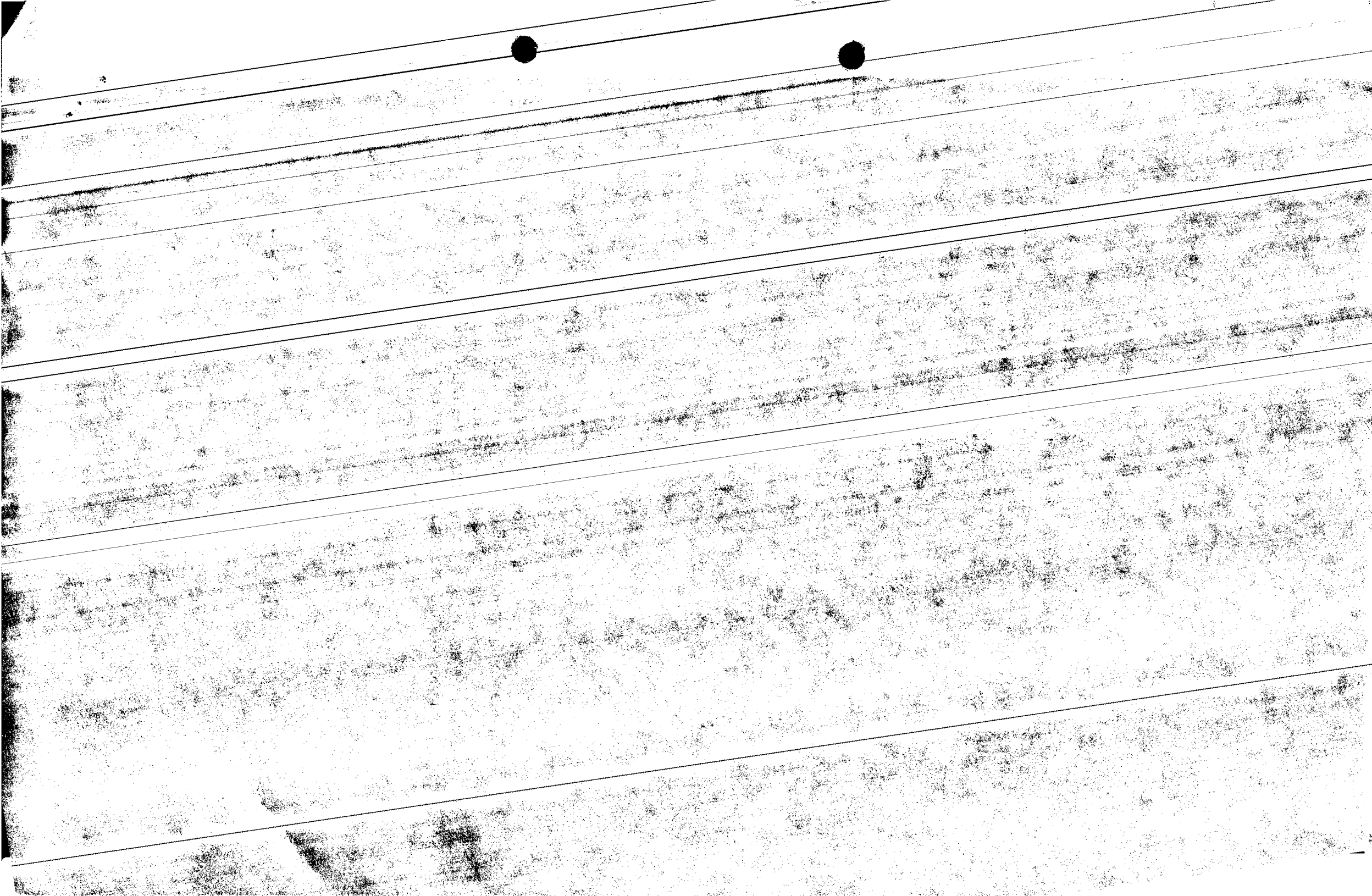
Fr1

Q S V V T Q P P S A S G G P G Q S L T I S C

CDR 1

T G T S S D V G G Y N H V S

Fr 2



WYQQHPGKAPKLMY

CDR 2

DVSKRPS

Fr 3

GVPHRFSGSKSGNTASLTVSGLQAED EAVYYC

CDR 3

SSYAGSNNLVF

Fr 4

GGGTKVTVL

10. Un fragmento Fv de cadena sencilla derivado del anticuerpo monoclonal 14F7 producido por el hibridoma con depósito ECACC 98101901 de acuerdo a la reivindicación 5 caracterizado porque contiene la secuencia de la región variable del anticuerpo monoclonal 14F7 y la región variable de cadena ligera cuya secuencia es como sigue:

Fr1

SSELTQDPAVSVALGQTVRI TC

CDR 1

Fr 2

CDR 2

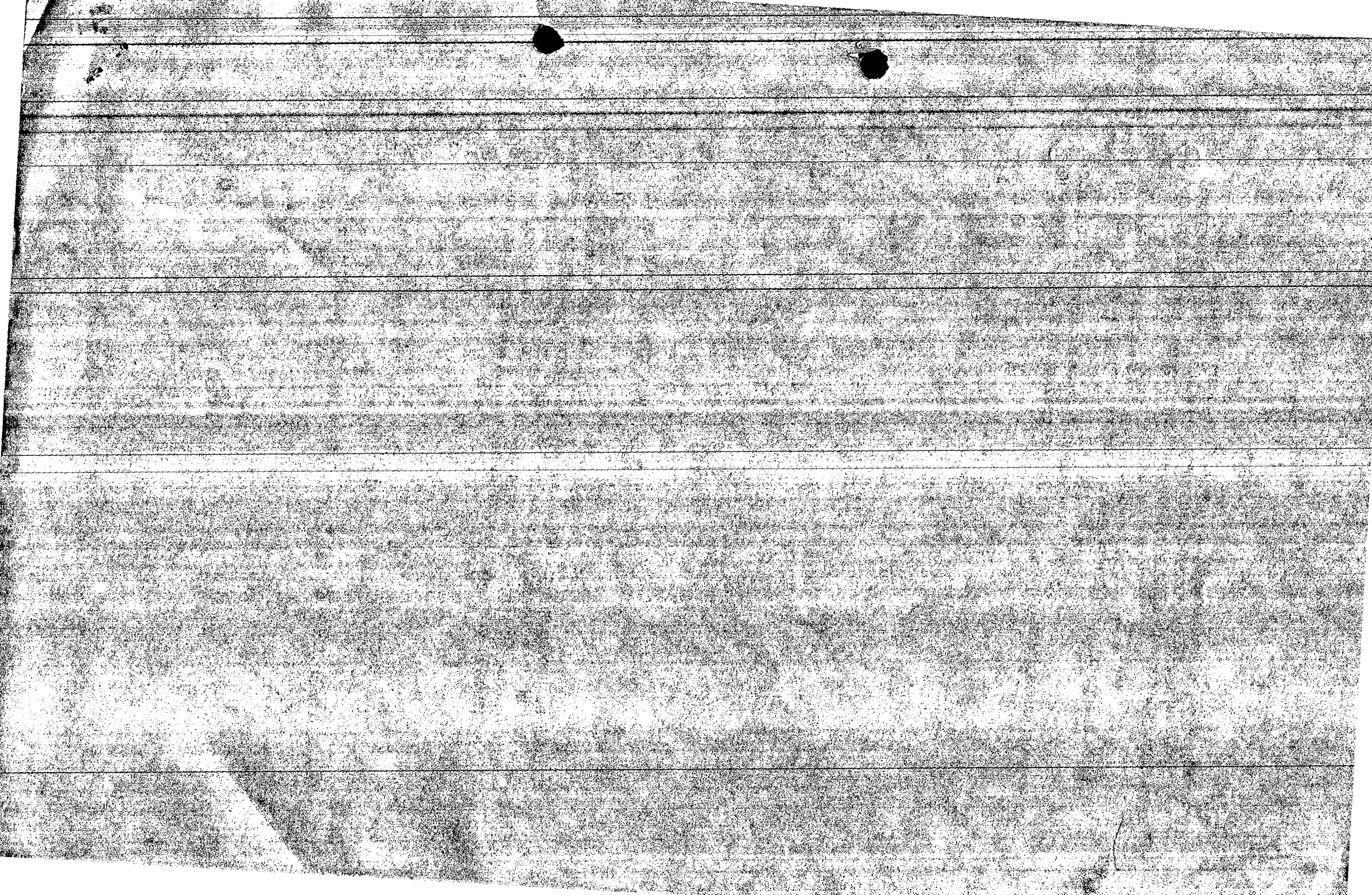
Fr 3

CDR 3

Fr 4

GGGTKLTVL

11. Una línea celular caracterizada por expresar el anticuerpo recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
12. Una línea celular caracterizada por expresar el fragmento de cadena sencilla de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10.
13. Una composición farmacéutica para el tratamiento de tumores malignos caracterizada porque comprende el anticuerpo recombinante o el fragmento Fv de cadena sencilla de cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 10 y un excipiente apropiado.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación 05-107300
Concepto Técnico: 2389
Clasificación Internacional: C07K 16/46

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒
No. Sol. Internacional PCT/CU2004/094477

Como resultado del examen definitivo de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 7 a 27 como se radicó inicialmente.
Reivindicaciones: Folios: 28 a 33 como se radicó inicialmente.
Folios: 90 a 94 como se radicó el 03/06/2010
Figuras: Folios: 34 a 51 como se radicó inicialmente.
Prioridad: 23/04/2003, Cuba, CU 2003-0092

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Anticuerpos recombinantes y fragmentos que reconocen el gangliósido N-glicolil GM3 y su uso para diagnóstico y tratamiento de tumores".

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en suministrar un anticuerpo modificado derivado del anticuerpo murino 14F7, el cual reconoce el antígeno original con igual afinidad y resulta menos inmunogénico en humano. Este anticuerpo reconoce específicamente células tumorales que expresan el antígeno NGcGM3.

El problema planteado en esta solicitud es que los anticuerpos murinos dirigidos a este antígeno pueden ocasionar reactividad cruzada en humanos, tienen un tiempo de vida media en sangre relativamente corto e inmunoreactividad incrementada, lo cual hace que no sean eficientes para el tratamiento de cáncer en humano.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un anticuerpo modificado o humanizado, derivado del anticuerpo murino 14F7, que es menos inmunogénico que el murino, se suministran fragmentos de este anticuerpos igualmente funcionales y los vectores, células y composición farmacéutica que lo contiene.

IPC: C07K 16/46.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:
Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 23/04/2003.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0972782	"Monoclonal antibody recognizes the oligosaccharide N-glycosylated-galactose-glucose sialic acid in malignant tumors, and compositions containing it"	19/01/2000

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 y dependientes reclaman un anticuerpo recombinante derivado del anticuerpo monoclonal murino 14F7 producido por el hibridoma con número de depósito ECACC 98101901, caracterizado porque las secuencias de las regiones hipervariables (CDRs) de las cadenas pesada y ligera son:

Cadena pesada

CDR1: SYWIH

CDR2: YIDPATAYTESNQKFKD

CDR3: ESPRLRRGIYYYAMDY

Cadena ligera

CDR1: RASQSISNNLH

CDR2: YASQSIG

CDR3: QQSNRWPLT

Además se reclaman las regiones marco de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 14F7, el fragmento Fv de cadena sencilla del mismo anticuerpo 14F7, la línea celular que contiene el anticuerpo recombinante, la composición farmacéutica que contiene el Ac recombinante.

El estado más cercano de la técnica, es el documento EP 0972782 (D1), que divulga un anticuerpo:

- que se une al mismo antígeno: el gangliósido N-glicolil GM3 (NGcGM3) (ver resumen; columna 4-línea 25-35);

- el anticuerpo es utilizado para el tratamiento y diagnóstico de ciertas enfermedades neoplásicas, entre las que se cuenta el mieloma y el cáncer de mama (ver resumen; ejemplo 10);
- suministra la línea celular que produce el anticuerpo recombinante (ver reivindicación 4);
- Proporciona una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo recombinante (ver ejemplo 9; reivindicación 5);
- Suministra un reactivo de diagnóstico de tumor cancerígeno que usa el compuesto unido a un marcador (ver columnas 7-8; reivindicaciones 9-11).
- Adicionalmente, las secuencias CDR y epítopo del anticuerpo eran conocidas.

Como se observa, el documento D1 divulga un producto muy similar al de la solicitud en estudio; esto es el anticuerpo murino 14F7. La diferencia entre D1 y la solicitud, es que esta última desarrolla la humanización del anticuerpo. Adicionalmente, realiza modificaciones o mutaciones puntuales en segmentos FRs de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo 14F7 (en 9 posiciones de la cadena pesada y 4 posiciones de la cadena ligera).

Sin embargo, tal como está caracterizado el anticuerpo recombinante de la invención, posee exactamente las mismas secuencias para las regiones hipervariables (CDRs) de las cadenas pesada y ligera, que el anticuerpo murino 14F7 del cual derivan. Por tanto, siendo estas secuencias la característica esencial del anticuerpo, dado que es el segmento que determina la especificidad del mismo, el producto obtenido por la solicitud en estudio no difiere del anticuerpo conocido en el estado de la técnica.

La realización de la humanización de un anticuerpo, es una técnica ampliamente conocida en el campo técnico. Así mismo, no puede considerarse un avance sustancial al estado de la técnica puesto que:

- Se realiza a partir de la técnica habitual, utilizando región constante de la cadena pesada IgG1 humana y la región constante de la cadena ligera humana Ck.
- No presenta un incremento en la afinidad del antígeno, respecto a su contraparte murina (ver figura 2 de la solicitud).
- No se requería una modificación adicional para asegurar la inmunogenicidad, puesto que los segmentos CDRs son iguales entre los anticuerpos humanizado y murino original.

Por otra parte, las mutaciones puntuales realizadas en los segmentos FRs de la cadena pesada y ligera del anticuerpo de la solicitud, con el propósito de reducir la inmunogenicidad, presentan las siguientes consideraciones:

- De las 9 mutaciones realizadas sobre la cadena pesada, 5 corresponden a la sustitución conservativa preferida para el aminoácido presente en la misma región del anticuerpo 14F7;
- De las 4 mutaciones realizadas sobre la cadena ligera, 1 corresponde a la sustitución conservativa preferida para el aminoácido presente en la misma región del anticuerpo 14F7;
- Teniendo en cuenta que los segmentos FRs, son las regiones intermedias entre los CDRs y que no corresponden a regiones determinantes de la unión al antígeno, las modificaciones realizadas sobre esta región no representan un cambio representativo sobre la inmunogenicidad del anticuerpo. Lo

anterior, pese a lo expuesto en la reivindicación 3, puesto que esta no es una característica sustentada en el desarrollo de la solicitud.

Así mismo, tal como se mencionó en el concepto técnico anterior, la deducción de la secuencia aminoácida no puede considerarse un avance sustancial de la invención puesto que cualquier técnico versado en la materia conoce las técnicas de amplificación para obtener las secuencias nucleótidas expresadas (cDNA) y sabe que de estas puede deducir la secuencia aminoácida, usando por ejemplo un software de predicción de secuencias tal como hace la invención. Todas estas son técnicas de biología molecular ampliamente conocidas en el estado de la técnica.

De esta manera, el anticuerpo recombinante obtenido en la solicitud, el fragmento Fv, la línea celular y la composición farmacéutica que lo contiene no presentan un efecto técnico respecto al desarrollo presente en el documento D1 y por tanto, carecen de nivel inventivo e incumplen el artículo 18 de la D486.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

Sobre las modificaciones del anticuerpo

El solicitante argumenta que "De ninguna manera un técnico versado en la materia habría esperado que las mutaciones propuestas iban a originar un anticuerpo que retuviera las propiedades de reconocimiento del anticuerpo murino original al tiempo que redujeran los efectos secundarios indeseables asociados a dicho anticuerpo murino. Claramente los datos sobre las secuencias a cambiar y las secuencias de reemplazo no era información que existiera en ningún documento del estado del arte previo" (ver folio 87, párrafo 5).

Esta oficina difiere del argumento del solicitante, puesto que como se explico en el numeral 4.1 del presente concepto, las propiedades de reconocimiento del anticuerpo murino original era un evento totalmente esperado, puesto que las secuencias CDRs (que son las que reconocen el antígeno) del anticuerpo de la solicitud y del anticuerpo murino son exactamente iguales. Por tanto, el proceso de humanización realizado no involucraba un efecto sobre las propiedades de unión.

Por otra parte, las secuencias modificadas que corresponden a mutaciones puntuales en segmentos FRs, no representan un efecto técnico, puesto que ni alteran las propiedades de unión al antígeno, ni evidencian un efecto sobre la inmunogenicidad del anticuerpo desarrollado.

Sobre el documento D1

El solicitante argumenta que "la patente EP0972782, es decir D1, describe un anticuerpo monoclonal murino 14F7, el cual tiene un isotipo Ig1 y fue generado a partir de la inmunización de ratones Balb/c con el gangliósido NGcGM3 conjugado hidrofóticamente con lipoproteínas de baja densidad (VLDL) en presencia del adyuvante de Freud. Dado que el anticuerpo fue producido por inmunización de ratones es claro que dichos anticuerpos son murinos. Además, como D1 no hace ninguna modificación sobre dicho anticuerpo, es evidente que dicho anticuerpo no era humanizado" (ver folio 88, párrafo 1).

Sobre este particular, esta oficina reconoce que el documento D efectivamente divulga es un anticuerpo murino y no lo modifica por proceso de humanización. Por

ello, en el análisis de nivel inventivo se reconoce esto como la diferencia principal entre D1 y la solicitud.

Sin embargo, tal diferencia no significa un aporte al estado de la técnica, puesto que tal como se menciona en el numeral 4.1 del presente concepto técnico, las modificaciones realizadas al anticuerpo de la solicitud no involucran las regiones CDR que son las que determinan la afinidad al antígeno y no modifican la actividad o inmunogenicidad respecto al anticuerpo murino original (divulgado en D1). Por tanto, el desarrollo de la solicitud corresponde al proceso de humanización ampliamente conocido en el estado del arte.

Los otros argumentos expuestos por el solicitante, fueron tratados en el numeral 4.1. de nivel inventivo.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0972782	1-13	Nivel inventivo

Por las anteriores consideraciones y en vista de la información que había sido suministrada por D1, se recomienda **Negar el privilegio de patente** sobre las reivindicaciones 1 a 13 (folios 90 a 94) de la solicitud titulada "Anticuerpos recombinantes y fragmentos que reconocen el gangliósido N-glicolil GM3 y su uso para diagnóstico y tratamiento de tumores" de número 05-107300.

CONCEPTO TÉCNICO No. 2389	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
-------------------------------------	---

