

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **14 187637**
Solicitud de patente PCT, entrada en fase nacional, para:
**“ANTICUERPOS RECOMBINANTES CON ESPECIFICIDAD DUAL POR
GANGLIÓSIDOS”** (nuevo título)
Solicitante: **CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **6721** notificado el **14 de junio de 2016**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificaciones a la solicitud

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo título y un nuevo pliego reivindicatorio conformado once (11) reivindicaciones para la solicitud, los cuales han sido modificados como se describe a continuación.

1.1 Modificación al título

Con el propósito de eliminar la referencia a los usos de la invención en el título de la solicitud objetados por el examinador, se modificó el título como se muestra a continuación:

“ANTICUERPOS RECOMBINANTES CON ESPECIFICIDAD DUAL POR GANGLIÓSIDOS”

1.2 Modificaciones al pliego reivindicatorio

- Se incorporó en las reivindicaciones independientes en donde se reclaman anticuerpos, que la región constante de la cadena pesada es del isotipo IgG humano, que la secuencia de la región variable de la cadena pesada es la SEC.

NO. 1 y que la secuencia de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo monoclonal es la SEC. NO. 2.

- En la reivindicación independiente en la que se reivindican los fragmentos, se incluyó la referencia a la secuencia de la región variable de la cadena pesada (SEC. N° 1) y de la región variable de cadena ligera (SEC. NO 39). Se adjunta al presente memorial una nueva lista de secuencias en que se incorpora la SEC. NO. 39, la cual corresponde al dominio variable de cadena ligera de un fragmento scFv denominado 3fm, obtenida en un trabajo previo (Rojas *et al.*, *J Immunol Methods* 293:71-83, 2004) y no constituye una ampliación de la materia reivindicada.
- Se modificó la redacción sobre la definición de los anticuerpos.
- Se eliminaron las reivindicaciones que definían parcialmente los anticuerpos y los fragmentos.
- Se eliminó el término “al menos” de las reivindicaciones.
- Se eliminó la frase “*para el tratamiento de tumores malignos que expresen los gangliósidos N-acetil GM3 y/o N-glicolil GM3*” de la reivindicación sobre la composición farmacéutica.
- Se eliminaron las reivindicaciones referentes a métodos de tratamiento y la del juego de reactivos de uso comercial para diagnóstico.

Se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo título y pliego reivindicatorio para el análisis de patentabilidad, toda vez que no implican una ampliación de la materia inicialmente solicitada y además permiten superar las objeciones de claridad y concisión comunicadas por el examinador, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486.

2. Determinación del estado de la técnica

Para la evaluación de este requerimiento el examinador citó los documentos **D1**: Watarai S. *et al.*, *The J. Biochem.* 1995. Vol. 117, Pág. 1062 – 1069, **D2**: WO2004/094477 y **D3**: Hoon D. *et al.*, *Cancer research.* 1993. Vol. 53, Pág. 5244 – 5250.

3. Examen de patentabilidad

3.1. Novedad

Afirma el examinador que las características técnicas esenciales de la reivindicación 1 ya habían sido divulgadas previamente en el documento **D1**, en el cual se divulga el anticuerpo monoclonal MSG-1 que es reactivo exclusivamente con gangliósidos GM3 (Pág. 1065, Tabla III - Pág. 1066, Fig. 2). En consecuencia, concluye el examinador que la reivindicación 1, así como sus reivindicaciones dependientes 9, 10 y 12, carecen de novedad a la luz de lo divulgado en el documento **D1**.

Al respecto, se llama la atención a que la presente solicitud se diferencia del documento **D1** por al menos las siguientes razones:

En primer lugar, el documento **D1** divulga la obtención de tres anticuerpos monoclonales murinos que reconocen gangliósidos, denominados SHS-1, SPS-20 y SHS-1. **Los anticuerpos SHS-1 y SPS-20 reportados en el documento D1 no reconocen los gangliósidos N-acetil GM3 y N-glicolil GM3, a diferencia de los anticuerpos reclamados en la presente invención, los cuales sí reconocen gangliósidos N-acetil GM3 y N-glicolil GM3.** Por su parte, el anticuerpo MSG-1 es de tipo IgM y reconoce con baja afinidad a los gangliósidos N-acetil GM3 y N-glicolil GM3. **Por el contrario, en la presente solicitud los anticuerpos reclamados son de tipo IgG (no del tipo IgM como los del documento D3) y tienen una alta afinidad de unión por los gangliósidos N-acetil GM3 y N-glicolil GM3 (no una afinidad baja con los anticuerpos del documento D3,** lo que se puede observar en la Figura 1B, que muestra un comportamiento muy similar (solo ligeramente por debajo) al observado para la unión del mAb 14F7 con el N-glicolil GM3, que es del orden de 10^{-8} M según lo reportado por Rojas y cols. en J Immunol Methods 293:71-83, 2004.

En segundo lugar, el documento **D1** sugiere que el anticuerpo MSG-1 puede ser útil para la localización de gangliósidos en la superficie de la membrana pero **el documento D1 no menciona ni sugiere que este anticuerpo pueda ser útil en la terapia del cáncer.** En el caso de la presente solicitud se ha demostrado en el Ejemplo 3 la capacidad de los anticuerpos reclamados de matar células tumorales que expresan N-acetil GM3 o N-glicolil GM3, por un mecanismo de muerte celular independiente de complemento, siendo superior este efecto en células con una sobre-expresión mixta de los gangliósidos N-acetil y N-glicolil GM3.

En vista de los argumentos arriba mencionados, se hace notar que la presente solicitud, tal como ha sido modificada en esta oportunidad, cumple con el requisito establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

3.2. Nivel inventivo

El examinador objetó la falta de actividad inventiva del pliego reivindicatorio de la presente solicitud con base en los documentos Hoon D. *et al.*, *Cancer research*. 1993. Vol. 53, Pág. 5244 – 5250 (**D2**) y WO2004/094477 (**D3**).

Afirma el examinador que no hay evidencia de avances o ventajas asociadas al diseño de un anticuerpo monoclonal anti-gangliósidos caracterizado porque tiene especificidad dual por los gangliósidos N-acetil GM3 y N-glicolil GM3 como el divulgado en la presente solicitud. Concluye el examinador que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría las sugerencias de desarrollar un anticuerpo monoclonal humano dirigido al gangliósido N-acetil GM3, y en general a gangliósidos GM3 (debido a su influencia en procesos esenciales durante la invasión y la metástasis tumoral), como un mecanismo efectivo en el tratamiento del cáncer divulgado en el documento **D3**; y el dominio VH (dominio variable de la cadena pesada) del anticuerpo monoclonal murino mAb 14F7 anti-N-glicolil GM3 divulgado en el documento **D2**, para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud, por lo cual el examinador la considera obvia.

Al respecto, respetuosamente se considera que dicha apreciación no es válida teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

El documento **D2** describe un anticuerpo que solamente reconoce al gangliósido N-glicolil GM3. En la presente solicitud se realizaron mutaciones en los CDRs de la región variable de la cadena pesada descrita para el anticuerpo divulgado en el documento **D2**. **Estas**

mutaciones le proporcionaron a los anticuerpos de la presente solicitud el efecto inesperado de tener un reconocimiento dual, tanto del gangliósido N-acetil GM3 como del N-glicolil GM3, produciendo un efecto de muerte celular tanto en la línea celular tumoral que expresa el antígeno N-glicolil GM3 (Ejemplo 3, Figura 3A), como en la línea que expresa tanto el N-glicolil GM3 como el N-acetil GM3 (Ejemplo 3, Figura 3B), a diferencia del anticuerpo 14F7 reclamado en el documento D2 que produjo muerte celular solo en la línea que expresa el N-glicolil GM3 (Figura 3A). Los anticuerpos descritos en la presente solicitud producen un marcado efecto de muerte celular en la línea que expresa el N-glicolil GM3 y N-acetil GM3, el cual es mayor que el efecto producido por el anticuerpo divulgado en el documento D2, lo cual demuestra que los anticuerpos reclamados en la presente solicitud tienen un efecto citotóxico superior en células con una sobre-expresión mixta de los gangliósidos N-acetil y N-glicolil GM3. Los anticuerpos de la presente invención no producen sin embargo muerte celular en células normales que expresan N-glicolil o N-acetil GM3, como se demuestra en el Ejemplo 4, Figura 4B.

El documento D3 describe la obtención de un anticuerpo monoclonal murino de tipo IgM que reconoce los gangliósidos GM3 y GM4, por lo que los autores de dicho documento afirman que este anticuerpo tiene un reconocimiento no específico. Por el contrario, los anticuerpos de la presente solicitud son de tipo IgG y reconocen tanto a los gangliósidos N-acetil como al N-glicolil GM3, pero no así a los gangliósidos GM2 ni GM4, por lo que son anticuerpos diferentes a los divulgados en D3.

Por lo tanto, ninguno de los documentos D2 y D3, tanto solos como en combinación, proporcionan enseñanzas suficientes que le sugieran a la persona del oficio normalmente versada en la manera de obtener anticuerpos con un reconocimiento dual, tanto del gangliósido N-acetil GM3 como del N-glicolil GM3, y donde dicho reconocimiento sea específico y tenga un efecto citotóxico superior en células con una sobre-expresión mixta de los gangliósidos N-acetil y N-glicolil GM3, pero que no produzcan muerte celular en células normales que expresan N-glicolil o N-acetil GM3. La sola incorporación del dominio variable de la cadena pesada divulgada en el documento D2 planteada por el examinador no sería suficiente puesto que se requiere, entre otros, realizar mutaciones específicas en los CDRs del anticuerpo que le confieran a los anticuerpos nuevas propiedades, tales como las divulgadas en la presente solicitud. Dichas modificaciones no serían obvias para la persona del oficio normalmente versada en la materia a partir del arte previo, a menos que esta realizara un análisis retrospectivo a partir de las enseñanzas divulgadas en la presente solicitud.

Por lo anteriormente expuesto, la materia contenida en la solicitud es inventiva con respecto al arte previo citado por el Examinador, cumpliendo así con el requisito establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

4. No pago de nuevo examen de patentabilidad – Resolución 3719 de 2016

En esta oportunidad no se realiza el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad teniendo en cuenta que la presente solicitud fue publicada el 10 de septiembre de 2014, y que en consecuencia ya ha caducado el plazo de 18 meses estipulado en la Resolución 3719 para solicitar un nuevo examen de patentabilidad.

No obstante lo anterior, se solicita atentamente realizar el estudio de esta respuesta junto con el nuevo pliego reivindicatorio, el cual corresponde a una limitación del pliego previamente estudiado.

5. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones de la solicitud cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por cuarenta y dos (42) reivindicaciones
- Archivo txt. titulado “MUT 14F7 amended_ST25 CO” con listado de secuencias modificado.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.
Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/nm
P3582
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO