

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 540 0860
Fax in U.S.A.: (1-305) 381 9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comer
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003331- -00009-0000

Fecha: 2008-02-25 16:59:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 20

Trámite : 002 Evento : 001 Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 03.003.331
Asunto : Solicitud de patente para: "MEZCLAS DE
POLISACARIDOS DERIVADOS DE HEPARINA, SU
PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".
Solicitante : AVENTIS PHARMA S.A.
Fecha de
solicitud : 20 de Enero de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No.15359 notificado por fijación en lista del 30 de Noviembre de 2007.

2. Mediante el Oficio No.15359 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. CLARIDAD

3.1 CAPÍTULO DESCRIPTIVO:

Con relación al capítulo descriptivo su Despacho cita lo siguiente:

"La descripción no es explícita y concreta en cuanto a las ventajas o al salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica".

"No se relacionan resultados de estudios que muestren la actividad farmacéutica deseada, beneficiosa o ventajosa de las mezclas a proteger".

"No se presentan tablas de resultados que evidencien las ventajas o el salto tecnológico de la solicitud con respecto al estado de la técnica".

3.1.1 Con el objeto de atender a las anteriores observaciones mi representada argumenta lo siguiente:

Las ventajas de la presente invención (mezclas) con relación al estado del arte, se encuentran claramente reveladas en la primera página de la memoria descriptiva originalmente presentada.

En efecto, el propósito de la presente invención es obtener mezclas de polisacáridos que tengan una actividad más selectiva con respecto al factor X activado (factor Xa) y del factor II activado (factor IIa) que la heparina. (Por favor, ver en la descripción página 1, quinto párrafo).

Logran el anterior propósito, las composiciones tal como se reivindican, con una actividad anti-Xa de 100 a 150 UI/mg y

una actividad anti-IIa de 0-10 UI/mg y por lo tanto con una relación anti-Xa/anti-IIa superior a 10.

Como se menciona en la página 1 de la memoria descriptiva originalmente presentada, al proporcionar mezclas con una baja actividad anti-IIa (0-10 UI/mg), y con el bajo peso molecular de mezcla de polisacáridos de acuerdo con la invención se supera los inconvenientes de la heparina, con una actividad anti-IIa alta puede causar hemorragias, y aquellas heparinas con bajo peso molecular obtenidas mediante despolimerización básica de ésteres de heparina, tal como se describió en EP 0 040 144, que tienen una actividad anti-IIa alta.

Los resultados de pruebas que miden las actividades farmacéuticas, es decir, las actividades anti-Xa, anti-IIa y la relación anti-Xa/anti-IIa, de varias mezclas de conformidad con la presente invención se proporcionan en la descripción, específicamente en los ejemplos. Los métodos para obtener estas actividades se especifican en las páginas 2, y 3 de la memoria descriptiva originalmente presentada. Se deriva de estos datos que todas las mezclas

ejemplificadas muestran una muy baja actividad anti-IIa y por lo tanto, sí se tiene un perfil farmacológico ventajoso con respecto al arte anterior.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se concluye que la presente invención cumple con el artículo 28 de la Decisión 486.

3.2 CAPÍTULO REIVINDICATORIO:

Con relación al capítulo reivindicatorio su Despacho cita lo siguiente: *"El solicitante no es claro cuando incluye en sus reivindicaciones el término: "motivo". Al realizar la lectura del capítulo reivindicatorio, se encuentra que las frases resultan imprecisas, dado que no especifican con exactitud el compuesto a los cuales se refiere con dichos términos. Por lo tanto, no se aceptan tal como están".*

"La mencionada relación actividad antiXa/actividad anti-IIa superior a 10 o superior a 25 es muy amplia, se deben delimitar los índices en rangos más estrictos".

"Las reivindicaciones 18-19: No mencionan características que definan las mezclas de polisacáridos".

3. Evaluación del nivel inventivo:

El examinador afirma que D1 (EP 0027089) y D2 (EP0040144) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 20, debido en forma resumida a lo siguiente:

"D2 es el documento más cercano ya que enseña mezclas de polisacáridos sulfatados con la estructura general de los polisacáridos constitutivos de la heparina y con los grupos en su forma de ácido libre y sal, caracterizados en que los polisacáridos constitutivos tienen una doble conexión etilénica a uno de los finales de la cadena".

Igualmente se encuentra que éstas mezclas se ven afectadas por D1 que enseña oligosacáridos que pueden ser obtenidos a partir de heparinas de pesos moleculares entre 2000 y 50000.

Su Despacho enuncia que la única **diferencia con D2** es que este documento no está mencionando la actividad anti-IIa de la mezcla.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no presenta datos en tal sentido.

Su Despacho concluye que al unir los conocimientos proporcionados por las anterioridades D1 y D2 ya se conocían estas mezclas como agentes antitrombóticos con las mismas características reivindicadas por la presente solicitud. De la misma forma el procedimiento utilizado bajo los parámetros de las reivindicaciones 7 a 17 no es inventivo ya que se lleva a cabo de la misma forma que el procedimiento de preparación según

D2, por despolimerización de una sal en medio orgánico, transformación de la sal del éster de heparina en sal de sodio, saponificación y purificación del producto.

5. Modificación a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender las anteriores observaciones y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones, sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitado, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende 19 reivindicaciones.

Se modificó la reivindicación 7 de proceso con el fin de resaltar las diferencias específicas con respecto a D2.

Por otro lado, se agregaron nuevas reivindicaciones 9 y 10 en las cuales se especifica las bases de guanidina y fosfaceno utilizadas en los ejemplos de la descripción.

Las reivindicaciones anteriores 18 y 19 se cancelaron del pliego reivindicatorio.

Con relación a la observación de la palabra "motivo", clarificamos a su Despacho que dicha palabra se había incluido erróneamente siendo la traducción correcta de "motifs" en

francés a español "unidades". Por lo tanto, el nuevo pliego reivindicatorio incluye la palabra "unidades".

Mi representada de todas formas aclara que es bien conocido para una persona experta en química de polisacáridos, que los polisacáridos están constituidos por secuencias de unidades de sacáridos: las unidades de sacáridos se unen juntas para formar las cadenas de polisacáridos (dos unidades de sacáridos forman una cadena de disacárido, tres unidades de sacáridos forman una cadena de trisacáridos etc). En la reivindicación 1 se define que las mezclas de la invención contienen polisacáridos que tienen de 2 a 26 unidades de tales unidades de sacáridos. Es bien conocido que dichas unidades de sacáridos son los componentes básicos de las cadenas de polisacáridos y por lo tanto, no hay necesidad de una definición adicional. La reivindicación 1 especifica el número mínimo y máximo de tales unidades de sacáridos y por lo tanto, se cumple con el requisito de claridad.

Ahora bien con relación a la observación de la relación Anti-Xa/anti-IIa mi representada enuncia lo siguiente:

La reivindicación 1 establece mezclas de polisacáridos que tienen una relación actividad anti-Xa/anti-IIa mayor a 10,

mientras que la reivindicación 6 establece que tal relación es mayor a 25.

Mi representada afirma que tal relación no puede considerarse muy amplia ya que está es una consecuencia directa de las actividades individuales anti-Xa y anti-IIa de las mezclas reivindicadas.

En efecto, la actividad anti-Xa se reclama entre 100 y 150 UI/mg mientras que la actividad anti-IIa se reclama de 0 a 10 UI/mg: matemáticamente, la relación de tales rangos de valores de 10 a valores muy altos (en el caso de la actividad anti-IIa es cercana a 0).

Los ejemplos dados en la descripción ilustran relaciones (ratios) anti-Xa/anti-IIa de 27,3 (ejemplo 3) a relaciones mayores de 100 (ejemplo 1), tal como 176 (ejemplo 7). Esto es por lo tanto, bien fundamentado en ejemplos específicos reclamar una relación anti-Xa/anti-IIa mayor a 10 (este valor mínimo se deriva matemáticamente de los rangos individuales anti-Xa y anti-IIa), y en particular mayores a 25 en la reivindicación 6 (ya que la relación menor descrita en los ejemplos es 27,3).

Por lo anteriormente expuesto, mi representada afirma que la observación del examinador de delimitar la relación no tiene fundamento.

De conformidad con lo anterior, se tiene que la presente solicitud cumple con el requisito de claridad.

6. Argumentos en favor del nivel inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 establece lo siguiente:

"Se considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De conformidad con el anterior artículo, me permito exponer el por qué la presente invención posee nivel inventivo frente a los documentos D1 (EP0027089) y D2 (EP0040144) citados por su Despacho:

Mi representada respetuosamente enuncia que no está de acuerdo con la afirmación de su Despacho en cuanto a que la única diferencia de la presente invención con D2 es que este documento no menciona la actividad anti-IIa de la mezcla:

En efecto, en D2 se midió la actividad A.P.T.T de las mezclas (ver tabla A en la página 5). Tal actividad A.P.T.T. se correlaciona a la actividad anti-IIa (ver página 2, reglones 1 a 5), donde la actividad A.P.T.T. mencionada para la

heparina inmediatamente parece ser similar a sus actividades anti-IIa, lo que es bien conocido que la heparina tiene una relación actividades anti-Xa/anti-IIa cerca a 1.

Por lo tanto, se deriva de D2 que la actividad anti-IIa de las mezclas, expresadas como A.P.T.T., para las mezclas que tienen un peso molecular promedio de 2000-7000 Da, rangos de 10 a 80 UI/mg (ver tabla A en la página 5), la cual no anticipa el rango reivindicado de 0-10 UI/mg. La actividad anti-IIa de las mezclas descritas en D2 es mayor que la de las mezclas de conformidad con la presente invención, lo que conduce a los riesgos asociados de hemorragias tal como se discutió anteriormente.

En particular, el único ejemplo dado en D2 para el cual las mezclas tienen un peso molecular promedio dentro de 1500-3000 Da rango reivindicado en la presente invención es el ejemplo 11 (peso molecular promedio: 2800 Da). Sin embargo, la mezcla de conformidad al ejemplo 11 de D2 no tiene las propiedades biológicas, tal como se reclamaron en la presente solicitud (ver tabla B en la página 25), en particular se muestra una

actividad anti-Xa menor (90 UI/mg) y una actividad anti-IIa mayor, expresada como A.P.T.T. (20 UI/mg).

Por lo tanto, D2 no permitiría a un experto en la técnica proporcionar mezclas de polisacáridos que tienen al menos las tres siguientes características establecidas en la presente reivindicación 1, que son:

- peso molecular promedio que comprende 1500 y 3000 Da,
- actividad anti-Xa que comprende entre 100 y 150 UI/mg, y
- actividad anti-IIa entre 0-10 UI/mg

Al combinar D1 y D2 no se remediaría la deficiencia de D2 y no permitiría a un experto en el arte llegar a las mezclas reclamadas por la presente invención ya que:

- En primer lugar, D1 no relaciona mezclas de polisacáridos, sino oligosacáridos aislados, separados de una mezcla cruda obtenida después de la despolimerización de la heparina (ver página 4, línea 23 a página 5, línea 13).
- En segundo lugar, los oligosacáridos tienen una muy alta actividad anti-Xa (ver página 8, líneas 2-11 y los

ejemplos), mayores que los reclamados por las mezclas de la presente invención.

- Y en tercer lugar, D1 no menciona en absoluto nada con respecto a la actividad anti-IIa.

En consecuencia, las mezclas de polisacáridos de acuerdo a la presente invención, tal como se definieron en las reivindicaciones 1 a 6 cumplen con el requisito de nivel inventivo frente a D1 y D2.

Ahora bien con relación a las reivindicaciones de proceso, mi representada no está de acuerdo con la afirmación de su Despacho en cuanto a que el procedimiento de las reivindicaciones 7 a 17 se lleva de la misma forma como se hace en D2.

En efecto, en D2 las base empleadas para la etapa de la despolimerización son hidróxido de sodio (ejemplos 1-7, 9-11, 14,15 y 19), 1,5-diaza-biciclo-[4,3,0]-5-noneno (ejemplos 8 y 16 a 18, carbonato de sodio (ejemplo 12) o la trietilamina (ejemplo 13). Estas bases difieren de las utilizadas por la presente invención, que son 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-

eno (ejemplos 1,3 y 6), 2-tert-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforino (ejemplos 2 a 7), 2-tert-butylimino-tris(dimetilamino)fosforano (ejemplo 4) o imidazolato de sodio (ejemplo 5).

Como bien lo sabe un experto en química de oligosacáridos, cualquier cambio en el proceso utilizado para la despolimerización de la heparina tiene un impacto en las resultantes mezclas de polisacáridos obtenidas, lo que explica que las mezclas descritas en D2 tienen diferentes propiedades biológicas de las de la presente invención.

Con el fin de resaltar las diferencias entre los procesos utilizados por la presente invención con D2, se ha modificado la reivindicación 7 indicando las bases que se utilizan durante la etapa de la despolimerización.

7. Conclusión:

Teniendo en cuenta los argumentos arriba citados así como el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta con este escrito, se concluye que la presente invención además de ser novedosa también cumple con el requisito de altura inventiva.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

8. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 19 reivindicaciones.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

Corrección de Error Material



Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE**Nombre:** AVENTIS PHARMA S.A.
sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.**Dirección:** 20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**Domicilio:** Antony,
Francia**Teléfono:** 546 09 70 **Fax:** 249 40 70**E-mail:** clientes@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro

**Número:** _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO****Nombre:** Emilio FERRERO**Dirección:** Carrera 4ª No. 72-35**Teléfono:** 347 36 11 **Fax:** 217 92 11**E-mail:** cavelier@cavelier.com**IDENTIFICACION**

C.C.



NIT



C.E.



Otro

**Número:** 438.019 TP 31.929

4

Número de expediente: 03.003.331

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 19 reivindicaciones para subsanar las observaciones del examen de fondo.

6

Comprobante de pago No. 08-14,175 **Fecha:** 18 de febrero de 2008

7

Anexos

Comprobante de pago de la tasa por valor de \$103.000.00

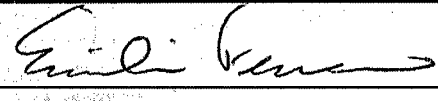


Poderes, si fuere el caso



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

8

NOMBRE: EMILIO FERRERO**FIRMA:** **C.C.** 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929

MGT

REIVINDICACIONES

1 - Mezclas de polisacáridos sulfatados que poseen la estructura general de los polisacáridos constitutivos de la heparina y que presentan las siguientes características:

- tienen un peso molecular promedio de 1.500 a 3.000 daltones, una actividad anti-Xa de 100 a 150 UI/mg, una actividad anti-IIa de 0 a 10 UI/mg y una relación actividad anti-Xa/actividad anti-IIa superior a 10,

- los polisacáridos constitutivos de las mezclas contienen 2 a 26 unidades de sacáridos y tienen una unidad de ácido glucurónico-4,5 insaturado 2-O-sulfato en uno de sus extremos,

bajo la forma de una sal de metal alcalino o alcalinoterrea.

2 - Mezclas según la reivindicación 1 que se caracteriza en que la actividad anti-Xa está comprendida entre 125 y 150 UI/mg.

3 - Mezclas según la reivindicación 1 o 2 que se caracteriza en que la actividad anti-Xa está comprendida entre 140 y 150 UI/mg y el peso molecular promedio está comprendido entre 2.000 y 3.000 daltones.

4 - Mezclas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 bajo la forma de sal de sodio, potasio, calcio o magnesio.

5 - Mezclas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con una actividad anti-IIa de 0 a 5 UI/mg.

6 - Mezclas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que presentan una relación actividad anti-Xa/actividad anti-IIa superior a 25.

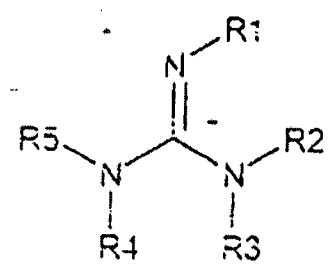
7 - Procedimiento de preparación de las mezclas de la reivindicación 1 que se caracteriza en que se despolimeriza una sal de amonio cuaternario del éster bencílico de heparina en medio orgánico, mediante una base orgánica fuerte seleccionada de las bases de la familia de guanidina y fosfacenos y de imidazolato de sodio, la sal de amonio cuaternario del éster bencílico de la heparina despolimerizada en sal de sodio, saponifica el éster y eventualmente purifica el producto.

8 - Procedimiento según la reivindicación 7 para el cual la sal de amonio cuaternario del éster bencílico de heparina es la sal de benzetonio, cetilpiridinio o cetiltrimetilamonio.

9 - Procedimiento según la reivindicación 7 para el cual la base de la familia de guanidina es 1,5,7-triaza-biciclo[4.4.0]dec-5-eno.

10. Procedimiento según la reivindicación 7 para el cual la base de la familia de fosfacenos se selecciona de 2-tert-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina y 2-ter-butylimino-tris(dimetilamino)fosforano.

11- Procedimiento según la reivindicación 7 según el cual las bases de la familia de las guanidinas son aquellas de fórmula:

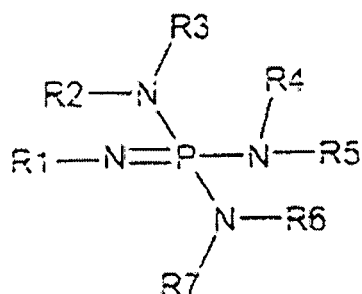


en la cual R₁ es hidrógeno o alquilo, R₂, R₃, R₄ y R₅,

idénticos o diferentes representan cada uno un radical alquilo, teniendo los radicales alquilo 1 a 6 átomos de carbono en cadena alineada o ramificada.

12 - Procedimiento según la reivindicación 11 para el cual R_1 es hidrógeno y R_2 , R_3 , y R_5 son radicales metilo.

13 - Procedimiento según la reivindicación 7 según el cual las bases de la familia de los fosfazenos son aquellas de fórmula:



En la cual los radicales R_1 a R_7 son idénticos o diferentes y representan radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono en cadena alineada o ramificada.

14 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 para la cual la relación en mol de la base orgánica fuerte/sal de amonio cuaternario del éster bencílico de heparina está comprendida entre 0.2 y 5.

15 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 14 para el cual la sal de amonio cuaternario del éster bencílico de la heparina tiene una tasa de esterificación comprendida entre el 50 y 100%.

16 - Procedimiento -según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 15 para el cual la transformación de la sal de amonio cuaternario del éster bencílico de la heparina

despolimerizada en sal de sodio se efectúa mediante tratamiento del medio de reacción con una solución alcohólica de acetato de sodio.

17 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 16 para el cual la saponificación se efectúa por medio de un hidróxido de metal alcalino.

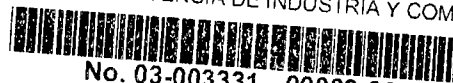
18 - Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 17 para el cual la purificación se efectúa por medio de peróxido de hidrógeno.

19 - Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo una mezcla según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

MGT\MGT\ID-119823\WPC12457

146

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003331- -00009-0000

Fecha: 2008-02-25 16:59:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 20

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 14,175
HA : FEBRERO 18 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2808613	18/02/2008	39,393,000.00

***** CONCEPTO *****

1. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 12457-841005-0