

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

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

195  
175

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 Comercio  
E. S. D.

**Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444**

Referencia : Expediente No. **03.099.742**  
Asunto : Solicitud de patente para: **CONJUGADOS  
INMUNOGÉNICOS DE ÁCIDO HIALURÓNICO DE  
BAJO PESO MOLECULAR CON TOXINAS  
POLIPÉPTIDAS**  
Solicitante : BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE  
S.A.  
Fecha presentación : 11 de noviembre de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **9339** notificado por fijación en lista del 3 de agosto de 2007.

2. Mediante memorial de fecha 29 de octubre de 2007 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **9339**.

3. Mediante el Oficio No. **9339** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### 3.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Su Despacho establece que la solicitud carece de claridad, ya que afirma que (i) la descripción no es suficiente ni clara, no describe totalmente la materia para la que se

busca protección, las características técnicas particulares de la invención y sus ventajas técnicas; (ii) adicionalmente, los experimentos no muestran las moléculas reivindicadas, su naturaleza o su actividad; (iii) las características técnicas particulares de la invención no se describen en el capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1 y 16 a 18) debido a que es vago y general y por lo tanto no es posible determinar la materia para la que se busca protección; (iv) las moléculas, anticuerpos y composiciones (reivindicaciones 14 a 16, 21 a 24 y 29) no se pueden caracterizar porque su actividad y los métodos no se pueden caracterizar por el producto obtenido; (v) las composiciones reivindicadas (reivindicaciones 2 a 11) se caracterizan por un número infinito de estructuras, sin ninguna ventaja técnica o suficientes datos experimentales; (vi) el ácido hialurónico de la reivindicación 1 no se puede reivindicar por su estructura natural. De la misma forma, los anticuerpos aislados y las composiciones de kits de estos no se consideran como invenciones y su purificación no les otorga novedad o nivel inventivo; y finalmente (vii) la reivindicación 1 debe especificar todas las características técnicas que hacen que la presente invención sea nueva e inventiva.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que nos encontramos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

3.1.1. La descripción SI describe la materia para la cual se busca protección. Por ejemplo, al inicio de la sección "resumen de la invención", se establece que la invención proporciona moléculas novedosas que comprenden ácido hialurónico (HA) o ácido hialurónico de bajo peso molecular (LMW-HA) unido covalentemente (es decir, conjugado) a un polipéptido o portador de proteína:

*"La presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende HA y LMW-HA conjugado con un polipéptido o portador de proteína".*

La especificación entonces dedica varias páginas a describir algunos de los métodos generales para producir estos conjugados de HA y LMW-HA. Adicionalmente, los ejemplos 1 y 2 ilustran condiciones experimentales de ejemplo, específicas para producir LMW-HA y LMW-HA covalentemente unido a un polipéptido. Con base en la amplia descripción del solicitante, una persona versada en el arte podría saber como sintetizar los conjugados que se reivindican en esta solicitud. Más aún, si dicha persona tiene acceso a la descripción, podría saber como preparar las composiciones farmacéuticas y vacunas reivindicadas que involucran las moléculas conjugadas novedosas.

Con respecto a la afirmación del examinador que la especificación no describe las ventajas técnicas de la invención, respetuosamente ponemos de presente que en la sección "resumen de la invención", la cual establece que las moléculas conjugadas reivindicadas son útiles para proporcionar inmunidad a bacterias tal como streptococcus del grupo A y el grupo C al inducir la formación de anticuerpos:

*"Las moléculas conjugadas de la presente invención son útiles para elicitación de anticuerpos que son de reactividad cruzada a bacterias que contienen HA, tal como el streptococcus del grupo A y el grupo C. Las moléculas conjugadas de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que las comprende son útiles en un método para el tratamiento y diagnóstico de infección y enfermedad originadas por tales bacterias, que incluyen streptococcus del grupo A y el grupo C".*

La especificación proporciona adicionalmente resultados experimentales en los ejemplos 6 que muestran una inmunidad incrementada contra bacterias streptococcus del grupo A en conejos que se han inoculado con las moléculas conjugadas de la invención. Así, la especificación demuestra que una ventaja técnica de las moléculas conjugadas reivindicadas es su uso en incrementar la inmunidad contra la infección bacteriana.

Adicionalmente, las moléculas conjugadas reivindicadas están completamente soportadas en la descripción. Por ejemplo, la reivindicación 1 se refiere a:

*"1. Una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido covalentemente a un portador polipéptido inmunológicamente adecuado".*

La descripción contiene la especificación de cada una de las partes que componen la molécula conjugada reivindicada, así como también descripciones de cómo estas partes se unen a otras. Por ejemplo, las Figuras 1 y 2 muestran la estructura química del ácido hialurónico y ácido hialurónico fragmentado, ambos se pueden utilizar en la molécula conjugada reivindicada. La especificación explica adicionalmente como producir ácido hialurónico fragmentado a partir de ácido hialurónico nativo utilizando una variedad de procesos de despolimerización.

Adicionalmente, la especificación también describe los tipos de polipéptidos que son adecuados como portadores. Por ejemplo, la especificación explica que "componente polipéptido de las moléculas conjugadas de la invención puede ser cualquier proteína tolerada fisiológicamente o polipéptido que evoca una respuesta dependiente de célula T cuando se acopla a [ácido hialurónico de bajo peso molecular]". A este respecto, es importante tener en cuenta que en el campo de la investigación de vacunas, una persona versada en el arte, solo sabría sobre la base de esta descripción, que los polipéptidos o proteínas evocan una respuesta dependiente de la célula T. Más aún, la descripción menciona la lista de ejemplos de polipéptidos específicos adecuados:

*"tales polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, toxoide tetanus, toxoide difteria, toxoide pertussis, un polipéptido inmunogénico derivado de*

*streptococcus, un polipéptido inmunogénico derivado de influenza, un polipéptido inmunogénico derivado de meningococcus, un polipéptido inmunogénico derivado de pneumococcus, y un polipéptido inmunogénico derivado de E. coli. En particular, los toxoides tetanus, toxoide difteria, CRM<sub>197</sub>, y polipéptidos porina de hemophilus, E. coli, y neisseria, tal como rPorB, se prefieren"*

La descripción también explica como acoplar el ácido hialurónico a los polipéptidos.

*"Los [ácidos hialurónicos de bajo peso molecular] se pueden acoplar a un portador por métodos conocidos en la técnica... Los métodos incluyen aminación reductiva, acoplamiento a través de la porción carboxilato, el uso de ligadores, y el uso de bromuro de cianógeno o sus derivados".*

Por lo tanto, respetuosamente ponemos de presente que la descripción es suficiente y clara y que la descripción describe las moléculas conjugadas reivindicadas, así como también las características técnicas particulares de la invención y sus ventajas técnicas.

3.1.2. Los experimentos SI muestran las moléculas reivindicadas, su naturaleza o su actividad. Por ejemplo, los ejemplos 1-3 de la descripción proporcionan ejemplos de experimentos en donde las modalidades de las moléculas conjugadas reivindicadas se caracterizan y sintetizan actualmente (ver, por ejemplo, tabla 1). Adicionalmente, los ejemplos 4-6 muestran los efectos inmunogénicos de las modalidades de las moléculas conjugadas reivindicadas, que incluyen estudios en ratones, mediante los cuales se demuestra que las moléculas conjugadas son efectivas para conferir inmunidad a infección por streptococcus del grupo A (ver Ejemplo 6 y Figuras 14 y 15).

3.1.3. las características técnicas particulares de la invención SI se describen en el capítulo reivindicatorio y por lo tanto es posible determinar la materia para la que se busca protección.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que las reivindicaciones 1 y 16 a 18 se dirigen a las moléculas conjugadas reivindicadas y composiciones farmacéuticas que contienen tales moléculas. Las moléculas conjugadas reivindicadas cada una contienen una porción de ácido hialurónico que se une covalentemente con un portador polipéptido inmunológicamente adecuado. El lenguaje en la reivindicación 1 describe con claridad el género reivindicado. A saber:

*"1. Una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido covalentemente a un portador polipéptido inmunológicamente adecuado".*

Un experto en la técnica de vacunas entendería que esta reivindicación abarca un género bien definido de diferentes moléculas. Las moléculas en el género pueden diferir dependiendo del tipo de polipéptido que se adhiere o el tamaño de la porción de ácido hialurónico o ambos. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 y 16 a 18 no son vagas, toda vez que los elementos de la reivindicación están limitados y debidamente sustentados en la descripción o son conocidos por una persona versada en el arte.

3.1.4. Las moléculas, anticuerpos, y composiciones reivindicados en las reivindicaciones 14 a 16, 21 a 24, y 29 se definen por las estructuras conjugadas mencionadas en las reivindicaciones independientes precedentes. Más aún, dichas reivindicaciones proporcionan lenguaje funcional descriptivo que definen adicionalmente las propiedades de estas estructuras conjugadas.

3.1.5. Como se mencionó anteriormente, una de las ventajas técnicas asociada con las moléculas conjugadas reivindicadas es que confieren inmunidad a las bacterias, (por ejemplo, streptococcus del grupo A o grupo C). Así, la opinión del examinador de que no se describe la ventaja técnica para los compuestos reivindicados es infundada. Más aún, un aspecto de la invención es el reconocimiento de que un gran número de moléculas conjugadas como se definen en la reivindicación 1 pueden ser utilizadas para lograr dicho efecto.

Adicionalmente, la descripción contiene numerosos ejemplos de trabajo (datos experimentales) de los conjugados contemplados por la invención (por ejemplo, ver tabla 1, así como también ejemplos 4-6). Estos ejemplos son de ilustración del género de conjugados reivindicados y permiten determinar con claridad el efecto inesperado obtenido por la invención.

3.1.6. Con respecto a la afirmación de que el ácido hialurónico de la reivindicación 1 no se puede reivindicar por su estructura natural, respetuosamente ponemos de presente que mi representada **no está reivindicando el ácido hialurónico en si mismo, si no en cambio está reivindicando una molécula que tiene una porción de ácido hialurónico químicamente unida a una porción de polipéptido**, y que el conjugado reivindicado es una molécula desarrollada a través de experimentación, con una estructura química que difiere sustancialmente de aquella del ácido hialurónico encontrado en la naturaleza.

Más aún, el solo hecho de que el ácido hialurónico se conoce en la naturaleza no afecta la novedad o nivel inventivo del conjugado reivindicado, el cual comprende ácido hialurónico y polipéptido. De hecho, cualquier molécula que incluye todos los compuestos farmacéuticos se puede pensar que contienen partes de componentes que se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, conocido como aspirina, es una droga antiinflamatoria desarrollada en el laboratorio, mientras que el vinagre es una

sustancia que ocurre en la naturaleza y ambas contienen un grupo de ácido carboxílico (COOH). Para requerir, como una condición para patentabilidad, que un compuesto no deba contener ningún grupo químico ya encontrado en la naturaleza sería equivalente a negar la protección de patente para todos los compuestos químicos.

Más aún, los anticuerpos purificados reivindicados surgen en respuesta a una respuesta del anfitrión a las moléculas conjugadas reivindicadas. En razón a la conjugación de la porción de ácido hialurónico con la porción de polipéptido pueden estar presentes epitopos diferentes comparados con aquellos presentados por las bacterias intactas, los anticuerpos resultantes pueden no ser los mismos como aquellos que se pudieran formar si el anfitrión se expusiera directamente a la bacteria.

3.1.7. Finalmente, el examinador sostiene que la reivindicación 1 debe especificar todas las características técnicas que hacen que la presente invención sea nueva e inventiva.

Al hacer esta declaración, parece que el examinador reta la novedad de la molécula conjugada reivindicada, pero no proporciona ninguna base para hacerlo. En particular, el examinador no cita ninguna referencia que pudiera afectar la novedad de las moléculas conjugadas reivindicadas. Más aún, como se mencionó en el numeral 3.1.6., la molécula conjugada reivindicada del solicitante no es la misma al ácido hialurónico en si mismo, toda vez que el objeto de la presente invención es una molécula que tiene una porción de ácido hialurónico químicamente unida a una porción de polipéptido.

De esta manera es claro que los capítulos descriptivo y reivindicatorio son claros, toda vez que los mismos permiten determinar el alcance de la protección reivindicada, compararla frente al estado del arte y habilitan a una persona versada en el arte a reproducir la invención, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

### 3.2. UNIDAD DE INVENCION

Su Despacho establece que la solicitud carece de unidad de invención, ya que afirma que se reivindican diferentes invenciones, a saber, una molécula, un conjugado, y conformaciones infinitas posibles de estos, composiciones de estos, anticuerpos y métodos para preparar tales conjugados. Así mismo, afirma que si la estructura del conjugado no se determina claramente y se describen varias conformaciones posibles, sin ninguna evidencia de la estructura o la actividad, la materia buscada a ser protegida no se determina claramente y por lo tanto se están reivindicando varias invenciones.

Finalmente, sostiene el Despacho que para que la invención cumpla con el requisito de unidad de invención, la materia para la que se busca protección debe tener una estructura común y así como también una actividad común probada.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que el objeto de la presente solicitud de patente es una clase de conjugados de polipéptido de ácido hialurónico útiles para conferir inmunidad contra infecciones bacterianas. La estructura general de los miembros de esta clase de compuesto se describe por la reivindicación 1, y es ésta característica la que le otorga a la presente invención unidad de invención. Así, aunque la reivindicación 1 abarca varios conjugados, la estructura general de estos conjugados está bien definida y por lo tanto todos se encuentran relacionados por un único concepto inventivo.

Adicionalmente, respetuosamente llamamos la atención del examinador a los varios ejemplos de trabajo presentes en la descripción que permiten concluir que los conjugados reivindicados tienen una actividad común probada, a saber, la capacidad para conferir inmunidad contra infección bacteriana [ver, por ejemplo, Figuras 14 y 15].

En vista de lo anterior, se considera que el pliego reivindicatorio cumple con el requisito de unidad de invención, toda vez que los conjugados reivindicados no solo tienen una

estructura en común, sino también una actividad común probada, por lo tanto queda subsanada la objeción que sobre unidad de invención hizo ese Despacho.

### 3.3. EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

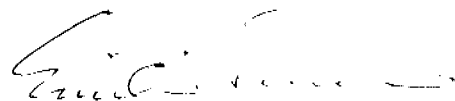
Ese Despacho considera que las reivindicaciones 25 a 28 y 30 a 32 de la presente invención se encuentran incursas en la excepción de patentabilidad del Art. 20, literal (d) de la Decisión 486. Con el fin de subsanar dicha objeción, presento nuevo pliego reivindicatorio con 26 reivindicaciones, en el cual dichas reivindicaciones han sido eliminadas.

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

### 5. **Anexos:**

- 5.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 26 reivindicaciones;
- 5.2. Formulario para modificaciones;
- 5.3. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

# CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

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

195  
175

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 Comercio  
E. S. D.

**Trámite : 011 Evento : 379 Actuación : 444**

Referencia : Expediente No. **03.099.742**  
Asunto : Solicitud de patente para: **CONJUGADOS  
INMUNOGÉNICOS DE ÁCIDO HIALURÓNICO DE  
BAJO PESO MOLECULAR CON TOXINAS  
POLIPÉPTIDAS**  
Solicitante : BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE  
S.A.  
Fecha presentación : 11 de noviembre de 2003

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **9339** notificado por fijación en lista del 3 de agosto de 2007.

2. Mediante memorial de fecha 29 de octubre de 2007 solicité un plazo de 30 días para atender el Oficio No. **9339**.

3. Mediante el Oficio No. **9339** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### 3.1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

Su Despacho establece que la solicitud carece de claridad, ya que afirma que (i) la descripción no es suficiente ni clara, no describe totalmente la materia para la que se

busca protección, las características técnicas particulares de la invención y sus ventajas técnicas; (ii) adicionalmente, los experimentos no muestran las moléculas reivindicadas, su naturaleza o su actividad; (iii) las características técnicas particulares de la invención no se describen en el capítulo reivindicatorio (reivindicaciones 1 y 16 a 18) debido a que es vago y general y por lo tanto no es posible determinar la materia para la que se busca protección; (iv) las moléculas, anticuerpos y composiciones (reivindicaciones 14 a 16, 21 a 24 y 29) no se pueden caracterizar porque su actividad y los métodos no se pueden caracterizar por el producto obtenido; (v) las composiciones reivindicadas (reivindicaciones 2 a 11) se caracterizan por un número infinito de estructuras, sin ninguna ventaja técnica o suficientes datos experimentales; (vi) el ácido hialurónico de la reivindicación 1 no se puede reivindicar por su estructura natural. De la misma forma, los anticuerpos aislados y las composiciones de kits de estos no se consideran como invenciones y su purificación no les otorga novedad o nivel inventivo; y finalmente (vii) la reivindicación 1 debe especificar todas las características técnicas que hacen que la presente invención sea nueva e inventiva.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que nos encontramos en desacuerdo por los argumentos expuestos a continuación. Veamos:

3.1.1. La descripción SI describe la materia para la cual se busca protección. Por ejemplo, al inicio de la sección "resumen de la invención", se establece que la invención proporciona moléculas novedosas que comprenden ácido hialurónico (HA) o ácido hialurónico de bajo peso molecular (LMW-HA) unido covalentemente (es decir, conjugado) a un polipéptido o portador de proteína:

*"La presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende HA y LMW-HA conjugado con un polipéptido o portador de proteína".*

La especificación entonces dedica varias páginas a describir algunos de los métodos generales para producir estos conjugados de HA y LMW-HA. Adicionalmente, los ejemplos 1 y 2 ilustran condiciones experimentales de ejemplo, específicas para producir LMW-HA y LMW-HA covalentemente unido a un polipéptido. Con base en la amplia descripción del solicitante, una persona versada en el arte podría saber como sintetizar los conjugados que se reivindican en esta solicitud. Más aún, si dicha persona tiene acceso a la descripción, podría saber como preparar las composiciones farmacéuticas y vacunas reivindicadas que involucran las moléculas conjugadas novedosas.

Con respecto a la afirmación del examinador que la especificación no describe las ventajas técnicas de la invención, respetuosamente ponemos de presente que en la sección "resumen de la invención", la cual establece que las moléculas conjugadas reivindicadas son útiles para proporcionar inmunidad a bacterias tal como streptococcus del grupo A y el grupo C al inducir la formación de anticuerpos:

*"Las moléculas conjugadas de la presente invención son útiles para elicitación de anticuerpos que son de reactividad cruzada a bacterias que contienen HA, tal como el streptococcus del grupo A y el grupo C. Las moléculas conjugadas de la presente invención y las composiciones farmacéuticas que las comprende son útiles en un método para el tratamiento y diagnóstico de infección y enfermedad originadas por tales bacterias, que incluyen streptococcus del grupo A y el grupo C".*

La especificación proporciona adicionalmente resultados experimentales en los ejemplos 6 que muestran una inmunidad incrementada contra bacterias streptococcus del grupo A en conejos que se han inoculado con las moléculas conjugadas de la invención. Así, la especificación demuestra que una ventaja técnica de las moléculas conjugadas reivindicadas es su uso en incrementar la inmunidad contra la infección bacteriana.

Adicionalmente, las moléculas conjugadas reivindicadas están completamente soportadas en la descripción. Por ejemplo, la reivindicación 1 se refiere a:

"1. *Una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido covalentemente a un portador polipéptido inmunológicamente adecuado*".

La descripción contiene la especificación de cada una de las partes que componen la molécula conjugada reivindicada, así como también descripciones de cómo estas partes se unen a otras. Por ejemplo, las Figuras 1 y 2 muestran la estructura química del ácido hialurónico y ácido hialurónico fragmentado, ambos se pueden utilizar en la molécula conjugada reivindicada. La especificación explica adicionalmente como producir ácido hialurónico fragmentado a partir de ácido hialurónico nativo utilizando una variedad de procesos de despolimerización.

Adicionalmente, la especificación también describe los tipos de polipéptidos que son adecuados como portadores. Por ejemplo, la especificación explica que "componente polipéptido de las moléculas conjugadas de la invención puede ser cualquier proteína tolerada fisiológicamente o polipéptido que evoca una respuesta dependiente de célula T cuando se acopla a [ácido hialurónico de bajo peso molecular]". A este respecto, es importante tener en cuenta que en el campo de la investigación de vacunas, una persona versada en el arte, solo sabría sobre la base de esta descripción, que los polipéptidos o proteínas evocan una respuesta dependiente de la célula T. Más aún, la descripción menciona la lista de ejemplos de polipéptidos específicos adecuados:

*"tales polipéptidos incluyen, pero no se limitan a, toxoide tetanus, toxoide difteria, toxoide pertussis, un polipéptido inmunogénico derivado de*

*streptococcus, un polipéptido inmunogénico derivado de influenza, un polipéptido inmunogénico derivado de meningococcus, un polipéptido inmunogénico derivado de pneumococcus, y un polipéptido inmunogénico derivado de E. coli. En particular, los toxoides tetanus, toxoide difteria, CRM<sub>197</sub>, y polipéptidos porina de hemophilus, E. coli, y neisseria, tal como rPorB, se prefieren"*

La descripción también explica como acoplar el ácido hialurónico a los polipéptidos.

*"Los [ácidos hialurónicos de bajo peso molecular] se pueden acoplar a un portador por métodos conocidos en la técnica... Los métodos incluyen aminación reductiva, acoplamiento a través de la porción carboxilato, el uso de ligadores, y el uso de bromuro de cianógeno o sus derivados".*

Por lo tanto, respetuosamente ponemos de presente que la descripción es suficiente y clara y que la descripción describe las moléculas conjugadas reivindicadas, así como también las características técnicas particulares de la invención y sus ventajas técnicas.

3.1.2. Los experimentos SI muestran las moléculas reivindicadas, su naturaleza o su actividad. Por ejemplo, los ejemplos 1-3 de la descripción proporcionan ejemplos de experimentos en donde las modalidades de las moléculas conjugadas reivindicadas se caracterizan y sintetizan actualmente (ver, por ejemplo, tabla 1). Adicionalmente, los ejemplos 4-6 muestran los efectos inmunogénicos de las modalidades de las moléculas conjugadas reivindicadas, que incluyen estudios en ratones, mediante los cuales se demuestra que las moléculas conjugadas son efectivas para conferir inmunidad a infección por streptococcus del grupo A (ver Ejemplo 6 y Figuras 14 y 15).

3.1.3. las características técnicas particulares de la invención SI se describen en el capítulo reivindicatorio y por lo tanto es posible determinar la materia para la que se busca protección.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que las reivindicaciones 1 y 16 a 18 se dirigen a las moléculas conjugadas reivindicadas y composiciones farmacéuticas que contienen tales moléculas. Las moléculas conjugadas reivindicadas cada una contienen una porción de ácido hialurónico que se une covalentemente con un portador polipéptido inmunológicamente adecuado. El lenguaje en la reivindicación 1 describe con claridad el género reivindicado. A saber:

*"1. Una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido covalentemente a un portador polipéptido inmunológicamente adecuado".*

Un experto en la técnica de vacunas entendería que esta reivindicación abarca un género bien definido de diferentes moléculas. Las moléculas en el género pueden diferir dependiendo del tipo de polipéptido que se adhiere o el tamaño de la porción de ácido hialurónico o ambos. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 y 16 a 18 no son vagas, toda vez que los elementos de la reivindicación están limitados y debidamente sustentados en la descripción o son conocidos por una persona versada en el arte.

3.1.4. Las moléculas, anticuerpos, y composiciones reivindicados en las reivindicaciones 14 a 16, 21 a 24, y 29 se definen por las estructuras conjugadas mencionadas en las reivindicaciones independientes precedentes. Más aún, dichas reivindicaciones proporcionan lenguaje funcional descriptivo que definen adicionalmente las propiedades de estas estructuras conjugadas.

3.1.5. Como se mencionó anteriormente, una de las ventajas técnicas asociada con las moléculas conjugadas reivindicadas es que confieren inmunidad a las bacterias, (por ejemplo, streptococcus del grupo A o grupo C). Así, la opinión del examinador de que no se describe la ventaja técnica para los compuestos reivindicados es infundada. Más aún, un aspecto de la invención es el reconocimiento de que un gran número de moléculas conjugadas como se definen en la reivindicación 1 pueden ser utilizadas para lograr dicho efecto.

Adicionalmente, la descripción contiene numerosos ejemplos de trabajo (datos experimentales) de los conjugados contemplados por la invención (por ejemplo, ver tabla 1, así como también ejemplos 4-6). Estos ejemplos son de ilustración del género de conjugados reivindicados y permiten determinar con claridad el efecto inesperado obtenido por la invención.

3.1.6. Con respecto a la afirmación de que el ácido hialurónico de la reivindicación 1 no se puede reivindicar por su estructura natural, respetuosamente ponemos de presente que mi representada **no está reivindicando el ácido hialurónico en si mismo, si no en cambio está reivindicando una molécula que tiene una porción de ácido hialurónico químicamente unida a una porción de polipéptido**, y que el conjugado reivindicado es una molécula desarrollada a través de experimentación, con una estructura química que difiere sustancialmente de aquella del ácido hialurónico encontrado en la naturaleza.

Más aún, el solo hecho de que el ácido hialurónico se conoce en la naturaleza no afecta la novedad o nivel inventivo del conjugado reivindicado, el cual comprende ácido hialurónico y polipéptido. De hecho, cualquier molécula que incluye todos los compuestos farmacéuticos se puede pensar que contienen partes de componentes que se encuentran en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico, conocido como aspirina, es una droga antiinflamatoria desarrollada en el laboratorio, mientras que el vinagre es una

sustancia que ocurre en la naturaleza y ambas contienen un grupo de ácido carboxílico (COOH). Para requerir, como una condición para patentabilidad, que un compuesto no deba contener ningún grupo químico ya encontrado en la naturaleza sería equivalente a negar la protección de patente para todos los compuestos químicos.

Más aún, los anticuerpos purificados reivindicados surgen en respuesta a una respuesta del anfitrión a las moléculas conjugadas reivindicadas. En razón a la conjugación de la porción de ácido hialurónico con la porción de polipéptido pueden estar presentes epitopos diferentes comparados con aquellos presentados por las bacterias intactas, los anticuerpos resultantes pueden no ser los mismos como aquellos que se pudieran formar si el anfitrión se expusiera directamente a la bacteria.

3.1.7. Finalmente, el examinador sostiene que la reivindicación 1 debe especificar todas las características técnicas que hacen que la presente invención sea nueva e inventiva.

Al hacer esta declaración, parece que el examinador reta la novedad de la molécula conjugada reivindicada, pero no proporciona ninguna base para hacerlo. En particular, el examinador no cita ninguna referencia que pudiera afectar la novedad de las moléculas conjugadas reivindicadas. Más aún, como se mencionó en el numeral 3.1.6., la molécula conjugada reivindicada del solicitante no es la misma al ácido hialurónico en si mismo, toda vez que el objeto de la presente invención es una molécula que tiene una porción de ácido hialurónico químicamente unida a una porción de polipéptido.

De esta manera es claro que los capítulos descriptivo y reivindicatorio son claros, toda vez que los mismos permiten determinar el alcance de la protección reivindicada, compararla frente al estado del arte y habilitan a una persona versada en el arte a reproducir la invención, de acuerdo con las disposiciones de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

### 3.2. UNIDAD DE INVENCION

Su Despacho establece que la solicitud carece de unidad de invención, ya que afirma que se reivindican diferentes invenciones, a saber, una molécula, un conjugado, y conformaciones infinitas posibles de estos, composiciones de estos, anticuerpos y métodos para preparar tales conjugados. Así mismo, afirma que si la estructura del conjugado no se determina claramente y se describen varias conformaciones posibles, sin ninguna evidencia de la estructura o la actividad, la materia buscada a ser protegida no se determina claramente y por lo tanto se están reivindicando varias invenciones.

Finalmente, sostiene el Despacho que para que la invención cumpla con el requisito de unidad de invención, la materia para la que se busca protección debe tener una estructura común y así como también una actividad común probada.

A este respecto, respetuosamente ponemos de presente que el objeto de la presente solicitud de patente es una clase de conjugados de polipéptido de ácido hialurónico útiles para conferir inmunidad contra infecciones bacterianas. La estructura general de los miembros de esta clase de compuesto se describe por la reivindicación 1, y es ésta característica la que le otorga a la presente invención unidad de invención. Así, aunque la reivindicación 1 abarca varios conjugados, la estructura general de estos conjugados está bien definida y por lo tanto todos se encuentran relacionados por un único concepto inventivo.

Adicionalmente, respetuosamente llamamos la atención del examinador a los varios ejemplos de trabajo presentes en la descripción que permiten concluir que los conjugados reivindicados tienen una actividad común probada, a saber, la capacidad para conferir inmunidad contra infección bacteriana [ver, por ejemplo, Figuras 14 y 15].

En vista de lo anterior, se considera que el pliego reivindicatorio cumple con el requisito de unidad de invención, toda vez que los conjugados reivindicados no solo tienen una

estructura en común, sino también una actividad común probada, por lo tanto queda subsanada la objeción que sobre unidad de invención hizo ese Despacho.

### 3.3. EXCEPCIONES DE PATENTABILIDAD

Ese Despacho considera que las reivindicaciones 25 a 28 y 30 a 32 de la presente invención se encuentran incursas en la excepción de patentabilidad del Art. 20, literal (d) de la Decisión 486. Con el fin de subsanar dicha objeción, presento nuevo pliego reivindicatorio con 26 reivindicaciones, en el cual dichas reivindicaciones han sido eliminadas.

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

### 5. **Anexos:**

- 5.1. Nuevo pliego reivindicatorio con 26 reivindicaciones;
- 5.2. Formulario para modificaciones;
- 5.3. Recibo por valor de \$99.000 por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

205  
205

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                     | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>               | <p><b>Nombre:</b> BAXTER INTERNATIONAL INC. y BAXTER HEALTHCARE S.A.<br/>Sociedades constituidas y existentes bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y Suiza, respectivamente.</p> <p><b>Dirección:</b> One Baxter Parway,<br/>Deerfield,<br/>Illinois 60015,<br/>Estados Unidos de América</p> <p>Y<br/>Hertistrasse 2,<br/>Wallisellen,<br/>Kanton,<br/>8306 Zurich,<br/>Suiza</p> <p><b>Domicilio:</b> Deerfield,<br/>Illinois 60015,<br/>Estados Unidos de América</p> <p>Y<br/>Zurich,<br/>Suiza</p> <p>Respectivamente</p> <p><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 249 40 70<br/><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a></p> | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br/>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número: _____</p>                        |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE O APODERADO</b> | <p><b>Nombre:</b> Emilio FERRERO</p> <p><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35</p> <p><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 217 92 11<br/><b>E-mail:</b> <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p><b>IDENTIFICACION</b></p> <p>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br/>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/></p> <p>Número: 438.019 TP 31.929</p> |
| <b>4</b>                                     | <b>Número de expediente:</b> <u>03.099.742</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>5</b>                                     | <p><b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b></p> <p>Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 26 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente, y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre este nuevo capítulo reivindicatorio.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
| <b>6</b>                                     | <p><b>Comprobante de pago No.</b> <u>07-98,215</u> <b>Fecha:</b> <u>3 de diciembre de 2007</u></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                            |

206  
206

7

Anexos



Comprobante de pago de la tasa por \$99.000.00 por concepto de modificaciones.



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

NNJ

206

## LISTA DE REIVINDICACIONES

- 1) Una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido covalentemente a un portador de polipéptido inmunológicamente adecuado. 1.1v
2. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde más de aproximadamente el 50% de las moléculas de ácido hialurónico poseen un ácido glucurónico de terminal no reductor y/o un residuo de ácido glucurónico insaturado.
3. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el ácido hialurónico es el ácido hialurónico de bajo peso molecular con un peso molecular de aproximadamente 400 Kd o menos y un peso molecular <sup>Dn</sup> 10-50 kD. de aproximadamente 600 daltons o más.
4. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde por lo menos el 90% o más de los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular poseen un ácido glucurónico de terminal no reductor y/o un residuo de ácido glucurónico insaturado.
5. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde por lo menos el 95% o más de los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular poseen un ácido glucurónico de terminal no reductor y/o un residuo de ácido glucurónico insaturado.

6. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde por lo menos el 98% o más de los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular poseen un ácido glucurónico de terminal no reductor y/o un residuo de ácido glucurónico insaturado.
7. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde por lo menos el 99% o más de los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular poseen un ácido glucurónico de terminal no reductor y/o un residuo de ácido glucurónico insaturado.
8. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido hialurónico de bajo peso molecular es de aproximadamente por lo menos 4 residuos de glicosilo en tamaño.
9. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido hialurónico de bajo peso molecular posee aproximadamente 2 a aproximadamente 20 unidades de disacárido.
10. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el ácido hialurónico de bajo peso molecular es aproximadamente 2 a aproximadamente 10 unidades de disacárido.
11. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el portador de polipéptido se selecciona del grupo que consiste de toxoide tetanus, toxoide difteria, toxoide pertussis, un polipéptido inmunogénico derivado de streptococcus, un polipéptido inmunogénico derivado de influenza, un polipéptido inmunogénico derivado de meningococcus, un

define  
polipéptido

polipéptido inmunogénico derivado de pneumococcus, y un polipéptido inmunogénico derivado de E. coli.

12. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el portador de polipéptido es una porina de neisseria.
13. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el conjugado se liga directamente.
14. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el conjugado elicit anticuerpos que se une a un epítipo que comprende ácido glucurónico o ácido glucurónico insaturado como el azúcar de terminal no reductor de un ácido hialurónico de bajo peso molecular.
15. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el conjugado elicit anticuerpos que unen el ácido hialurónico capsular que está presente en las bacterias.
16. El conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la bacteria es un streptococco del grupo A o streptococco del grupo C.
17. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado de acuerdo con la reivindicación 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende adicionalmente un adyuvante fisiológicamente aceptable.

19. Un método para preparar un ácido hialurónico de bajo peso molecular-molécula de polipéptido conjugada que comprende ligar covalentemente los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular con un polipéptido inmunológicamente adecuado, en donde aproximadamente el 50% o más de los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular tienen un ácido glucurónico y/o un residuo de ácido glucurónico insaturado en el terminal no reductor.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el método que comprende ligar covalentemente un ácido hialurónico de bajo peso molecular a un polipéptido inmunológicamente adecuado que comprende aminación reductiva.
21. Un anticuerpo purificado que une la molécula de conjugado inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 3.
22. El anticuerpo purificado de acuerdo con la reivindicación 21, en donde los fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular son por lo menos aproximadamente 4 residuos de glicosilo en tamaño.
23. El anticuerpo purificado de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los fragmentos de ácido hialurónico son por lo menos aproximadamente 4 residuos de glicosilo y no más de aproximadamente 40 kD en tamaño.
24. Una composición farmacéutica efectiva para tratar o inhibir la infección por streptococcus del grupo A o streptococcus del grupo C que comprende un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de un anticuerpo elicitado

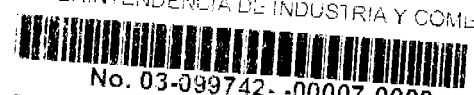
mediante la composición de acuerdo con la reivindicación 17, un anticuerpo de acuerdo con 21, o un anticuerpo elicitado mediante un ácido hialurónico de bajo peso molecular conjugado con una liposoma.

25. Una vacuna que elicit los niveles efectivos de los anticuerpos de ácido hialurónico de bajo peso molecular en humanos que comprende el conjugado inmunogénico de acuerdo con la reivindicación 3.
26. Un kit de inmuno ensayo de diagnóstico para detectar la infección por streptococcus que comprende un anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 21.

¿se usa para diagnóstico?  
no uso.

212  
212

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-099742-00007-0000

Fecha: 2007-12-10 17:04:18 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Lvs 11 PATENTISYS Lvs 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTA ROLUL Fotos: 18

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 30,215  
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

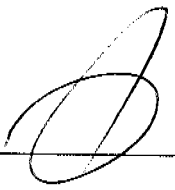
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE     | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | VR. PAGO      |
|-----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| VELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 48825361 | 03/12/2007 | 68,286,010.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES  | 99,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | 99,000.00      |

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Colo 013936 841-002-9

213  
D1 213

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
25 January 2001 (25.01.2001)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 01/05434 A2**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **A61K 47/48**

(21) International Application Number: PCT/US00/19803

(22) International Filing Date: 20 July 2000 (20.07.2000)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/144,639 20 July 1999 (20.07.1999) US  
09/619,069 19 July 2000 (19.07.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): AMGEN INC. [US/US]; One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MARECAK, Dale [US/US]; 847 Kenmore Circle, Newbury Park, CA 91320 (US).

(74) Agents: ODRE, Steven, M. et al.; Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/05434 A2

(54) Title: HYALURONIC ACID-PROTEIN CONJUGATES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND RELATED METHODS

(57) Abstract: The present invention broadly relates to the field of protein modification and, more specifically, the attachment of low molecular weight, derivatized hyaluronic acid polymer to proteins including leptin and analogs thereof (the term "protein" as used herein is synonymous with "polypeptide" or "peptide" unless otherwise indicated). The hyaluronic acid-protein conjugates of the present invention exhibit longer sustained blood levels than formulations containing protein alone, thus providing an important advantage in the therapeutic setting.

- 16 -

Claims

1. A hyaluronic acid-protein conjugate  
5 comprising at least one hyaluronic acid moiety attached  
to at least one protein moiety.
2. A hyaluronic acid-protein conjugate of  
Claim 1, wherein said conjugate exhibits increased  
10 bioefficacy as compared to protein alone.
3. A hyaluronic acid-protein conjugate  
produced by the method comprising:
  - (a) derivatizing a hyaluronic acid moiety to  
15 produce a derivatized hyaluronic acid;
  - (b) activating said derivatized hyaluronic  
acid moiety to produce an activated hyaluronic acid  
moiety;
  - (c) reacting said activated hyaluronic acid  
20 with a protein moiety to form a hyaluronic acid-protein  
conjugate;
  - (c) obtaining the hyaluronic acid-protein  
conjugate; and
  - (d) optionally, purifying the hyaluronic  
25 acid-protein conjugate.
4. A pharmaceutical composition comprising  
a hyaluronic acid-protein conjugate according to any of  
Claims 1 to 3 in a pharmaceutically acceptable carrier.  
30

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau



215  
315  
D2

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b><br><b>A61K 39/00, 39/145, 47/36, 9/16</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>A1</b> | <b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 99/62546</b><br><b>(43) International Publication Date:</b> 9 December 1999 (09.12.99)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>(21) International Application Number:</b> PCT/US99/12105<br><b>(22) International Filing Date:</b> 28 May 1999 (28.05.99)<br><br><b>(30) Priority Data:</b><br>60/087,596 1 June 1998 (01.06.98) US<br><br><b>(71) Applicants (for all designated States except US):</b> CHIRON CORPORATION [US/US]; 4560 Horton Street - R440, Emeryville, CA 94608 (US). FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL [IT/IT]; Via De'Carpentieri, 3, I-72100 Brindisi (IT).<br><br><b>(72) Inventors; and</b><br><b>(75) Inventors/Applicants (for US only):</b> O'HAGAN, Derek [GB/US]; Chiron Corporation, 4560 Horton Street - R400, Emeryville, CA 94608 (US). PAVESIO, Alessandro [IT/IT]; Via Decorati al Valore Civile, 159, I-35100 Padova (IT).<br><br><b>(74) Agents:</b> HARBIN, Alisa, A.; Chiron Corporation, Intellectual Property - R440, P.O. Box 8097, Emeryville, CA 94662-8097 (US) et al. |           | <b>(81) Designated States:</b> AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).<br><br><b>Published</b><br><i>With international search report.<br/>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i> |
| <b>(54) Title:</b> USE OF HYALURONIC ACID POLYMERS FOR MUCOSAL DELIVERY OF VACCINE ANTIGENS AND ADJUVANTS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>(57) Abstract</b><br><br>Compositions are provided which include hyaluronic acid derivatives in combination with vaccine antigens, and optionally adjuvants, for mucosal delivery. Also provided are methods of making the compositions, as well as methods of immunization using the same.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

216  
216

HIV<sub>SF2</sub>, HIV<sub>LAV</sub>, HIV<sub>LAI</sub>, HIV<sub>MN</sub>); HIV-1<sub>CM235</sub>, HIV-1<sub>US4</sub>; HIV-2; simian immunodeficiency virus (SIV) among others. Additionally, antigens may also be derived from human papillomavirus (HPV) and the tick-borne encephalitis viruses. See, e.g. Virology, 3rd Edition (W.K. Joklik ed. 1988); *Fundamental*  
5 *Virology*, 2nd Edition (B.N. Fields and D.M. Knipe, eds. 1991), for a description of these and other viruses.

More particularly, the gp120 envelope proteins from any of the above HIV isolates, including members of the various genetic subtypes of HIV, are known and reported (see, e.g., Myers et al., Los Alamos Database, Los Alamos  
10 National Laboratory, Los Alamos, New Mexico (1992); Myers et al., *Human Retroviruses and Aids*, 1990, Los Alamos, New Mexico: Los Alamos National Laboratory; and Modrow et al., *J. Virol.* (1987) 61:570-578, for a comparison of the envelope sequences of a variety of HIV isolates) and antigens derived from any of these isolates will find use in the present methods. Furthermore, the  
15 invention is equally applicable to other immunogenic proteins derived from any of the various HIV isolates, including any of the various envelope proteins such as gp160 and gp41, gag antigens such as p24gag and p55gag, as well as proteins derived from the pol region. As explained above, influenza virus is another example of a virus for which the present invention will be particularly useful.  
20 Specifically, the envelope glycoproteins HA and NA of influenza A are of particular interest for generating an immune response. Numerous HA subtypes of influenza A have been identified (Kawaoka et al., *Virology* (1990) 179:759-767; Webster et al., "Antigenic variation among type A influenza viruses," p. 127-168. In: P. Palese and D.W. Kingsbury (ed.), *Genetics of influenza viruses*. Springer-  
25 Verlag, New York). Thus, proteins derived from any of these isolates can also be used in the immunization techniques described herein.

The methods described herein will also find use with numerous bacterial antigens, such as those derived from organisms that cause diphtheria, cholera, tuberculosis, tetanus, pertussis, meningitis, and other pathogenic states, including,  
30 without limitation, *Meningococcus* A, B and C, *Hemophilus influenza* type B

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Abogado  
**Emilio Ferrero**

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 03-99742 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio     |          |
|        | Folios     | 7        |

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

Descripción: Folios: 56 a 97 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 98 a 106 como se radicó inicialmente.  
Folios: 207 a 211 modificadas

Figuras: Folios: 107 a 121 como se radicó inicialmente.

Prioridad: 11/05/2001, Estados Unidos, 09/853,367.

**2. Objeto de la invención**

Título de la solicitud: **“Conjugados inmunogénicos de ácido hialurónico de bajo peso molecular con toxinas polipeptídicas”.**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en una composición inmunogénica que comprende ácido hialurónico y ácido hialurónico de bajo peso molecular conjugado con un portador polipeptídico o proteico con capacidad para generar la producción de anticuerpos con reacción cruzada con bacterias del género *Streptococcus* que expresen este mismo ácido (HA).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos con actividad inmunogénica útiles para el tratamiento de infecciones severas de difícil manejo causadas por bacterias del género *Streptococcus*.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un conjugado de ácido hialurónico que produce una respuesta inmune humoral capaz de combatir las infecciones por *Streptococcus* del grupo A y grupo C.

IPC: A61K 47/48.

**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 – 11/05/2001

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 | WO 01/05434 | "Hyaluronic acid-protein conjugates, pharmaceutical compositions and related methods"    | 25/01/2001           |
| D2 | WO 99/62546 | "Use of hyaluronic acid polymers for mucosal delivery of vaccine antigens and adjuvants" | 09/12/1999           |

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Novedad (art 16, D486)

La reivindicación 1 de la solicitud se refiere a una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido a un portador de polipéptido inmunológicamente adecuado.

El documento WO 01/05434 (D1) divulga un conjugado de ácido hialurónico y proteína, más específicamente puede ser un derivado de bajo peso molecular del ácido hialurónico unido a una proteína, péptido ó polipéptido (ver resumen, reivindicación 1). Este documento también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen este conjugado.

Por tanto, la molécula conjugada considerada en la presente invención, no puede considerarse novedosa respecto a la materia divulgada por D1, incumpliendo de esta manera con el artículo 16 de la Decisión 486.

4.2. Nivel inventivo (art 18, D486)

La reivindicación 1 y dependientes de la solicitud se refiere a una molécula conjugada inmunogénica que comprende ácido hialurónico unido a un portador de polipéptido inmunológicamente adecuado que es usado para estimular la respuesta inmune en infecciones producidas por *Streptococcus* del grupo A ó C. La reivindicación 11 define el portador del polipéptido del grupo que consiste de toxoide tetanus, toxoide difteria, toxoide pertussis, polipéptido de streptococcus, polipéptido de influenza, polipéptido de meningococos, polipéptido de pneumococos, polipéptido derivado de *E.coli*.

El documento D1 divulga un conjugado de ácido hialurónico y proteína, más específicamente puede ser un derivado de bajo peso molecular del ácido hialurónico unido a una proteína, péptido ó polipéptido (ver resumen, reivindicación 1). Este documento también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen este conjugado.

La diferencia entre D1 y la solicitud son los posibles polipéptidos usados en el conjugado. Sin embargo, el documento D2 divulga el uso de polímeros de ácido hialurónico para preparaciones de antígeno en vacuna incluyendo toxoide de tétanos, difteria, meningococos, entre otros (pág 13, línea 28-30).