



No. 11-177205-00008-0000

Fecha: 2014-06-05 16:41:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 11-177.205

Solicitud de Patente de Invención titulada: "CONJUGADOS DE POLISACÁRIDO CAPSULAR DE SEROTIPO 5 Y 8 DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS-CRM197, COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS QUE LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS "

Solicitante: WYETH LLC.

Nuestra Ref: P2011/000225

RESPUESTA AL OFICIO No. 3088, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 010
DE FECHA 11 DE MARZO DE 2014
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 06 de Febrero de 2013.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure
Alexander Arango
Carlos Arango
Juan F. Arango
Andrés Arango
Mónica Cervera
Andrés Arango
María C. Calderón
Mauricio Arango
José J. Díaz
Gina Cervera
Isabella L.
Zaav
Alejandro
Miguel F.
Catalina
Laura M.
Lorena Arango
Sergio Arango
Carolina
Catalina J.
Adrián
María C.
Eddie Arango
Adrián San
Barra
Gina De

Así las cosas, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 3, 5 y 12;
- se limitó la Reivindicación 1 en tanto ésta hace referencia específicamente al serotipo 5 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM197 y en donde el polisacárido de referencia tiene un peso molecular entre 70kDa y 300kDa, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 3 y 5;
- se introdujo la nueva Reivindicación 2 que reclama un conjugado de polisacárido-proteína inmunogénico que comprende un polisacárido capsular serotipo 5 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM197, en el que el polisacárido tiene un peso molecular de entre 70kDa y 150kDa, que encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 3 y 5;
- las demás reivindicaciones y sus relaciones de dependencia fueron reenumerados de acuerdo con los cambios realizados

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador sugiere modificar el título de tal forma que éste indique que el conjugado inmunogénico es fabricado con el portador CRM197 y el polisacárido capsular de *S. aureus* serotipo 5 u 8.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto el título de la invención se modifica de la siguiente forma:

“CONJUGADOS DE POLISACÁRIDO CAPSULAR DE SEROTIPO 5 Y 8 DE
STAPHYLOCOCCUS AUREUS-CRM197, COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS QUE
LOS COMPRENDEN Y MÉTODOS DE PRODUCCIÓN DE LOS MISMOS”

3. a- El Examinador argumenta que la Reivindicación 12 reclama un método para inducir una respuesta inmune frente a *Staphylococcus aureus*, que se considera un método de tratamiento, por lo que no puede ser patentable según el Artículo 20, literal d de la decisión 486.

b- Considero superada dicha objeción en tanto la antigua Reivindicación 12 fue eliminada completamente del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

4. a- El Examinador argumenta que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- la Reivindicación 1 no es clara por tanto no incluye el origen de la proteína portadora que hace parte de la estructura del conjugado;
- la Reivindicación 6 no es clara en cuanto presenta errores tipográficos en la referencia a enlaces carbamato, amida y otro tipo de enlaces;
- las Reivindicaciones 4 y 11 no son claras en tanto hace referencia a rangos en términos de porcentajes de O-acetilación, y al porcentaje de polisacárido libre de tipo 5 u 8 en la composición, lo que no permite definir estructuralmente el conjugado.

b- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Examinador sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

i) En particular, y siguiendo las recomendaciones del Examinador, considero superada la objeción de claridad respecto a la Reivindicación 1 en cuanto ésta ahora reclama clara e inequívocamente conjugado de polisacárido-proteína inmunogénico que comprende un polisacárido capsular de serotipo 5 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM₁₉₇ como proteína portadora, y en el que el polisacárido tiene un peso molecular entre 70 kDa y 300 kDa. Así las cosas, la Reivindicación 1 contiene todas las características esenciales y estructurales del conjugado reclamado, en particular con la proteína portadora y el rango de peso molecular del polisacárido, lo cual le permite a cualquier persona medianamente versada en la materia identificar y entender el alcance reclamado en la presente invención.

ii) En cuanto a los argumentos del Examinador frente a la Reivindicación 6, me permito aclarar que no existe problema tipográfico alguno en esta reivindicación. Es decir, para la persona medianamente versada en la materia le resulta completamente claro que existen tres unidades formando el conjugado de la nueva Reivindicación 5, a saber: 1. Polisacárido; 2. Puente (carbamato, amida o ambos); y 3: CRM₁₉₇. Así, en la expresión “*en el que la CRM₁₉₇ se une covalentemente con el polisacárido a través de un enlace de carbamato, un enlace de amida, o ambos*” se hace referencia al tipo de unión entre el portador (CRM₁₉₇) y el polisacárido se hace vía un puente de unión tipo amida, carbamato o ambos, lo cual está comprendido dentro del concepto inventivo reclamado, es viable químicamente, y cuenta con el soporte necesario en las Páginas 70, 101, 105, 131 y 135 del Capítulo Descriptivo.

iii) Finalmente, respecto a las Reivindicaciones 4 y 11, me permito señalar que el porcentaje de O-acetilación de la Reivindicación 4 fue estrictamente limitado a un rango

entre 75 y 100%. Con base en las modificaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, es importante señalar que un inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y guarde unidad de invención. Así las cosas, y teniendo en cuenta que los porcentajes de la Reivindicación 4 fueron limitados y además la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 11) hace referencia a “menos de 30% o menos de 20%”, resulta completamente claro para cualquier persona medianamente versada en la materia distinguir la invención del estado de la técnica sin ambigüedad alguna, puesto que se establece la cantidad máxima de la composición inmunogénica que comprende la formulación farmacéutica y además el rango específico en el que el polisacárido se encuentra O-acetilado. Es decir, la materia reclamada presenta rangos específicos y definidos lo cual enmarca completamente el alcance de la invención.

Además, me permito resaltar que dichas reivindicaciones son dependientes de la Reivindicación 1 y 2, y por tanto reclaman modalidades específicas de la invención que por definición se encuentran necesariamente dentro del alcance de dicha Reivindicación 1. Simplemente estas reivindicaciones dependientes limitan el alcance a determinadas modalidades particulares de la invención, sin afectar la claridad del Capítulo Reivindicatorio, toda vez que el conjugado y la composición reclamada ya se encuentran plenamente definidas y limitadas de acuerdo a sus características esenciales en la Reivindicaciones independientes 1 y 2. Es decir, la Reivindicación 1 proporciona protección para el polisacárido en cualquier grado de O-acetilación, sin importar el porcentaje específico. Incluso, si la Reivindicación 4 fuera eliminada, la Reivindicación 1 proporcionaría protección para un conjugado que tenga un polisacárido con cualquier porcentaje de O-acetilación, sin importar si es 0%, 10%, 50% o 100%, así como para cualquier composición que tenga polisacáridos libres en cualquier porcentaje.

En este punto vale la pena señalar que incluir elementos, porcentajes y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve drásticamente limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían estar necesariamente presentes en el producto o proceso infractor, lo cual fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, haciendo inoperante la protección vía patente para la presente invención. Por lo tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado, lo cual en este caso corresponde al porcentaje de O-acetilación, como modalidad

preferida entre 75-100%, en el conjugado y al porcentaje de polisacárido libre en la composición reclamada.

iv) Así entonces, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se encuentra suficientemente limitado, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

5. a- El Examinador señala que las patentes WO2007/113222 (D1) y WO2007/113223 (D3), junto con el artículo “Development of StaphVAX™, a polysaccharide conjugate vaccine against *S. aureus* infection: from the lab bench to phase III clinical trials” (D2)¹ afectan la novedad de la presente invención.

El Examinador argumenta que los elementos de los conjugados de la Reivindicación 1 están previstos por los documentos D1, D2 y D3, según una tabla comparativa de las características esenciales de cada uno de los documentos:

Características esenciales	D1	D2	D3
Conjugado de polisacárido proteína inmunogénico	Composición inmunogénica que comprende	Composición vacunal de	conjugados de
Polisacárido capsular de <i>Staphylococcus aureus</i>	polisacárido u oligosacárido capsular de <i>S. aureus</i> (Resumen)	<i>S. aureus</i> serotip 5 u 8	poli N-acetilados de glucosamina (PNAG)m
Conjugado con proteína de portador	Proteína portadora toxoide de difteria CRM197. (Reivindicación 16, Pág. 86)	Conjugado con proteína portadora	con proteínas portadoras como CRM197 (Resumen y Reivindicación 22 y 52, Págs. 88 y 90)
El polisacárido tiene un peso molecular de entre 20kDa y 1000kDa o entre 70kDa y 300kDa.	Los PNAG varían en su peso molecular entre 75 y 400kDa (Pág. 5)	El peso molecular de los polisacáridos capsulares 5 y 8 es de tamaño comparable con el de polisacáridos de una serie de bacterias patogénicas (Pág. 882)	Los PNAG varían en su peso molecular entre 75 y 400kDa (Pág. 5)

b- En respuesta a este requerimiento, llamo nuevamente la atención del Examinador sobre sobre las drásticas modificaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio Modificado

¹ Ali I Fattom et al., “Development of StaphVAX, a Polysaccharide Conjugate Vaccine against *S. Aureus* Infection: From the Lab Bench to Phase III Clinical Trials,” *Vaccine* 22, no. 7 (Febrero 17, 2004): Páginas 880–87, doi:10.1016/j.vaccine.2003.11.034.

6

adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial, en donde la Reivindicación 1 hace referencia a conjugado de polisacárido-proteína inmunogénico que comprende un polisacárido capsular de serotipo 5 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM₁₉₇, en el que el polisacárido tiene un peso molecular entre 70 kDa y 300 kDa.

Así las cosas, me permito señalar que D1 y D3 divulgan polisacáridos capsulares que contienen PNAG (poli-glucosamida-*N*-acetilada), la cual, por definición es un polisacárido intercelular tipo adhesina. Por el contrario, la presente invención hace referencia a polisacáridos capsulares tipo 5 (CP5) y 8 (CP8) que, en términos netamente estructurales, son un polímero de una unidad de repetición trisacárida. Consecuentemente, las estructuras de PNAG y ambos CP5 y CP8 son completamente diferentes. Adicionalmente, D2 divulga una vacuna conjugada (StaphVAX®), que incluye polisacáridos capsulares tipo 5 y 8, unidos a proteína portadora exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa*.

Adicionalmente, ninguno de los documentos D1-D3 hacen referencia a vacunas o composiciones inmunogénicas que comprenden una proteína transportadora CRM₁₉₇. En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.² Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.³ En el presente caso, dado que la materia divulgada en D1-D3 de ninguna manera se relacionan con un conjugado que comprende un polisacárido capsular de serotipo 5 u 8 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM₁₉₇, en el que el polisacárido tiene un peso molecular de entre 70kDa y 300kDa, considero respetuosamente que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto es novedosa.

6. a- El Examinador señala que D1, D2 y D3 afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador argumenta que D2 divulga vacunas que comprenden un polisacárido capsular de serotipo 5 o serotipo 8 con una proteína portadora del toxoide tetánico, que muestra buena seguridad, inmunogenicidad, eficacia y reducción de infección por parte de *Staphylococcus aureus*. Añade que la presente invención se diferencia de D2 en que la anterioridad no describe la proteína portadora ni la unión covalente entre CRM₁₉₇ y el polisacárido capsular.

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

³ Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

Sin embargo, el Examinador argumenta que D1 divulga una composición inmunogénica que comprende un polisacárido o un oligosacárido de *Staphylococcus aureus* con un nivel de O-acetilación entre 30-100%. Adicionalmente, D1 divulga composición inmunogénicas que comprenden un portador seleccionado de toxoide de difteria CRM₁₉₇ y los métodos para obtener conjugados con EDAD y dPNAG con toxoides tetánicos. El Examinador agrega que D1 también divulga que el peso molecular de PNAG puede ser entre 75 kDa a 400kDa. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1 y D2 habría estado motivada a diseñar conjugados de polisacárido capsular 5 u 8 con proteínas de toxoide difteria CRM₁₉₇, derivando de manera obvia la presente invención.

De otra parte, el Examinador también señala que D3 divulga conjugados de poli *N*-acetilados de glucosamina (PNAG), y que están presentes en *Staphylococcus aureus*, con proteínas portadoras como CRM₁₉₇. El Examinador agrega que D3 también describe métodos específicos para obtener conjugados, como el Ejemplo 6 que describe un método para preparar conjugados de polisacárido de serotipo 8 de *Staphylococcus aureus* O-acetilado con toxoides tetánicos. El Examinador concluye que D1 en combinación con D3 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 8.

Por otra parte, el Examinador asegura también que D1 junto con D3 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 13, en cuanto D1 divulga un proceso que comprende las etapas de disolver en agua o una solución salina, un polisacárido u oligosacárido de serotipo 5 o serotipo 8 de *Staphylococcus aureus*; agregar una agente de cianilación como CDAP para activar el polisacárido y adicionar la proteína portadora para que los grupos amino reaccionasen con el fin de formar enlaces tipo urca.

Finalmente, D3 divulga un método para la producción de un conjugado que consta de: i) activar el polisacárido u oligosacárido; ii) enlazar de forma covalente a la proteína con el polisacárido u oligosacárido, y iii) tamizar el polisacárido obtenido por técnicas como micro fluidización, ultrasonido o tratamiento químico. El Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia, basado en las enseñanzas de D1 y D3, hubiera encontrado motivación y sugerencia para diseñar un proceso como lo hace la Reivindicación 13.

b- En respuesta a lo anterior, me permito señalar lo siguiente respecto al arte previo citado por el Examinador:

D1 divulga una composición inmunogénica que comprende de 30 a 100% de acetilación de los polisacáridos u oligosacáridos del serotipo 5 y/o del serotipo 8 de *Staphylococcus aureus*.

Adicionalmente, D1 menciona que el polisacárido está unido a la proteína portadora, entre ellas se encuentran toxoides de difteria y tetánico (DT, DT CRM₁₉₇ y TT), Keyhole Limpet Haemocianina (KLH), *Pseudomonas aeruginosa* expoproteína A (rEPA) y la proteína purificada derivada de tuberculina (PPD), proteína D de *Haemophilus influenza*, pneumolisina o fragmentos de cualquiera de los anteriores. Sin embargo, los Ejemplos de D1 hacen referencia a polisacáridos conjugados a un toxoide tetánico, en vez de los polisacáridos conjugados a la proteína portadora CRM₁₉₇ aquí reclamados.

Por su parte, D2 divulga una vacuna conjugada, StaphVAXTM, que incluye los polisacáridos capsulares de serotipo 5 y 8, unidos a una proteína portadora, que funciona eficientemente en promover la respuesta a Th2. Adicionalmente, este documento divulga vacunas conjugadas en las que los polisacáridos capsulares de serotipo 5 y 8 están unidos a la proteína **portadora exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa***, que es completamente diferente a la aquí reclamada.

Adicionalmente, D3 por su parte divulga una composición inmunogénica que comprende PNAG de *Staphylococcus* que está N-acetilada en una proporción menor al 40%, en donde el PNAG está unido a la proteína portadora mediante un conector enlazado a un grupo amino del PNAG. D3 divulga una gran cantidad de proteínas portadoras como proteína de unión a SitC/MntC/saliva, EhbA, EhbB, proteína de unión a Elastina (EbpS), EFB (FIB), SBI, autolisina, ClfA, SdrC, SdrD, SdrE, SdrG, SdrH, Lipase GehD, SasA, SasB, SasC, SasD, SasF, SasK, FnbA, FnbB, Cna, ClfB, FbpA, Npase, IsaA/PisA, SsaA, EPB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a Vitronectina, proteína de unión a fibrinógeno, coagulasa, Fig, MAP, transportador ABC inmunodominante, IsdA, IsdB, HarA, transportador de Mg²⁺, transportador ABC de SitC y Ni, alfa toxina (Hia), alfa toxina H35R mutante y proteína activadora de ARN III. Adicionalmente, **los Ejemplos de D3 ilustran y sugieren conjugados con toxoides tetánicos, es decir, ninguno de los conjugados ejemplificados en D3 incluye el CRM₁₉₇ como proteína portadora, tal como lo reclama la presente invención.**

Así las cosas, y teniendo en cuenta lo anterior, me permito señalar, adicionalmente, que el proceso de la Reivindicación 11 requiere un primer paso en el que se hace reaccionar un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado con carbonil-ditriazol (CDT) en un disolvente orgánico para producir un polisacárido activado. Este paso, en su misma definición es completamente diferente a lo sugerido en D1 y D3, en donde se utiliza tetrafluoroborato de ciano-dimetilaminopiridinio (CDAP). Es más, ninguno de los documentos citados por el Examinador enseña o siquiera sugiere el uso de CDT como activador de los polisacáridos. Consecuentemente, y guiado por estos documentos, la persona medianamente versada en la materia no encontraría motivación alguna para realizar la etapa de activación de los polisacáridos utilizando CDT, sino por el contrario, se vería guiada a utilizar CDAP.

9

Además, vale la pena resaltar que los polisacáridos de las nuevas Reivindicaciones 1 y 2 son considerados polisacáridos de alto peso molecular, en comparación con polisacáridos cuyo peso molecular oscila alrededor de los 25kDa. Resulta pertinente destacar la importancia de este hecho, como se ve en los Ejemplos 16 y 17, en donde se muestran los resultados superiores de los polisacáridos de alto peso molecular frente a polisacáridos de bajo peso molecular, lo cual no se encuentran sugerido ni mucho menos motivado por D1-D3. Adicionalmente, los inventores de la presente invención encontraron que los polisacáridos de alto peso molecular generan anticuerpos funcionales y protectores (Ejemplos 6, 7, y 13-15). Por su parte, el arte previo citado por el Examinador enseña de forma general que los polisacáridos capsulares son de tamaño nativo, o que pueden ser modificados en su tamaño, sin preferencia alguna ni enseñanza sobre el rango de peso molecular preferido (D1, Página 7, Línea 17). Es más, no hay ejemplo alguno del arte previo sobre cómo se pueden obtener dichos polisacáridos del peso molecular preferido de la presente invención. Por el contrario, y en evidente contraste con el arte previo, los Ejemplos 1 y 9 de la presente invención describen claramente el proceso para su obtención.

Es más, ninguno de los documentos citados por el Examinador hace referencia ni proporciona datos específicos respecto a los polisacáridos capsulares, ni mucho menos de su efecto protector. Como evidencia de esto, el Ejemplo de 12 de D1 y D3 apenas divulga un ejemplo profético de un ensayo de opsonofagocitosis. Así las cosas, es importante resaltar que dicho arte previo menciona que los polisacáridos capsulares pueden ser utilizados en cualquier grado de polimerización, sin mención ni sugerencia alguna de cómo los polisacáridos de alto peso molecular tendrían un efecto positivo mejorado por encima de aquellos ensayos con polisacáridos capsulares de bajo peso molecular, como se demuestra en la presente invención.

En este orden de ideas, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente y como el Despacho habrá de reconocer, los conjugados de la invención no se podrían haber dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por documentos como D1-D3, que no hace alusión alguna a las características estructurales y esenciales de los conjugados aquí reclamados, por lo que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollarlos. Por el contrario, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo habría estado motivada a **desarrollar polisacáridos de bajo peso molecular conjugados al toxoide tetánico o a la exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa***, lo cual es completamente diferente de los **polisacáridos de alto peso molecular conjugados con la proteína portadora CRM₁₉₇** que se reclaman en la presente invención.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el Manual Andino de Patentes también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los conjugados reclamados tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características estructurales de los conjugados reclamados es inesperada, sino también el efecto técnico logrado por los mismos en comparación con el arte previo citado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

En este punto también resulta importante señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues los conjugados de la invención de hecho existen. De hecho, la evaluación de nivel inventivo debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los conjugados aquí reclamados, las cuales, como se demostró a lo largo de la presente respuesta, no existen.

En conclusión, **nada** en el arte previo citado por el Examinador proporciona motivación alguna para crear los conjugados aquí reivindicados y que necesariamente se trate de un conjugado de polisacárido-proteína inmunogénico que comprende un polisacárido capsular serotipo 5 o serotipo 8 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM₁₉₇, en el que el polisacárido tiene un peso molecular de entre 70kDa y 300kDa, y 70kDa y 150kDa, respectivamente, junto con el grado de O-acetilación, el tipo de proteína portadora, el tipo de unión entre la proteína portadora y el polisacárido, tal como se reclama en la presente invención, y mucho menos esperar que dichos conjugadas presentaran las inesperadas y sorprendentes propiedades ilustradas en los Ejemplos del Capítulo Descriptivo.

7. Finalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de las Oficinas de Patentes de Australia (Patente No. AU 2010301043) y Nueva Zelanda (Patente No. NZ 597191).

Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los

⁴ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

11

criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.

12

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un conjugado de polisacárido-proteína inmunogénico que comprende un polisacárido capsular de serotipo 5 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM₁₉₇, en el que el polisacárido tiene un peso molecular entre 70 kDa y 300 kDa.
2. Un conjugado de polisacárido-proteína inmunogénico que comprende un polisacárido capsular de serotipo 8 de *Staphylococcus aureus* conjugado con CRM₁₉₇, en el que el polisacárido tiene un peso molecular de entre 70kDa y 150kDa.
3. El conjugado inmunogénico de la Reivindicación 1 o 2, en el que el conjugado inmunogénico tiene un peso molecular entre 200 kDa y 5.000 kDa o entre 500kDa y 2500 kDa.
4. El conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el polisacárido tiene un grado de O-acetilación entre 75 y 100%.
5. El conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, en el que la CRM₁₉₇ se une covalentemente con el polisacárido a través de un enlace de carbamato, un enlace de amida, o ambos.
6. El conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, en el que la razón molar de lisinas conjugadas con respecto a CRM₁₉₇ es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 25:1.
7. El conjugado inmunogénico de la Reivindicación 6, en el que al menos un enlace covalente entre CRM₁₉₇ y el polisacárido tiene lugar al menos en cada 5 a 10 unidades de repetición de sacárido del polisacárido o tiene lugar en cada 5 unidades de repetición de sacárido del polisacárido.
8. El conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, en el que la CRM₁₉₇ comprende de 5 a 25, 5 a 20 o 10 a 25 lisinas con enlace covalente con el polisacárido.
9. Una composición inmunogénica que comprende el conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8 y al menos un adyuvante, o diluyente, o portador.

10. La composición inmunogénica de la Reivindicación 9, en el que la composición inmunogénica comprende menos de un 30 % o menos de un 20% de polisacárido libre de tipo 5 u 8 en comparación con la cantidad total de polisacárido de tipo 5 o 8.
11. Un procedimiento de producción de un conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo las etapas de:
- a) hacer que reaccione un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado con carbonil-ditriazol (CDT) en un disolvente orgánico para producir un polisacárido activado;
 - b) hacer que reaccione el polisacárido activado con una proteína de portador en un disolvente orgánico para producir un conjugado de polisacárido-proteína de portador; y
 - c) aislar el conjugado de polisacárido capsular-proteína de portador.
12. El procedimiento de la Reivindicación 11, que además comprende liofilizar el polisacárido aislado y volver a suspender el polisacárido liofilizado en un disolvente orgánico.
13. El procedimiento de las Reivindicaciones 11 o 12, en el que el polisacárido aislado activado se aísla con respecto a la reacción de activación antes de hacer que reaccione con la proteína de portador.
14. El procedimiento de la Reivindicación 13, en el que la etapa b) comprende:
- i) liofilizar el polisacárido aislado activado para producir un polisacárido aislado activado liofilizado;
 - ii) liofilizar la proteína de portador para producir una proteína de portador liofilizada; y
 - iii) volver a suspender el polisacárido aislado activado liofilizado y la proteína de portador liofilizada en un disolvente orgánico para producir un polisacárido aislado activado mezclado con una proteína de portador.
15. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 14, que además comprende la dilución de la mezcla de reacción de la etapa b) en un tampón y mantener un pH de aproximadamente 8,8 a aproximadamente 9,2, como aproximadamente 9,0, durante al menos 4 horas a temperatura aproximada entre 20°C, hasta aproximadamente 26°C, como aproximadamente 23°C.

14
24

16. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 15, en el que la etapa de hacer que reaccione el polisacárido con CDT comprende determinar el agua presente en el polisacárido capsular de serotipo 8 de *S. aureus* y ajustar la concentración de CDT a una razón molar de aproximadamente 1:1, aproximadamente 0,5:1 o aproximadamente 0,75:1 de CDT: agua en el disolvente orgánico.

17. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 15, en el que la etapa de hacer que reaccione el polisacárido de serotipo 5 de *S. aureus* con CDT comprende proporcionar aproximadamente un exceso molar de 20 veces de CDT en comparación con el polisacárido.

18. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 15 o 17, en el que el polisacárido de serotipo 5 CDT en una mezcla de disolvente orgánico se ajusta a una concentración acuosa de entre un 0,1 y 0,3 %, como 0,2%.

19. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 18, en el que el polisacárido capsular de serotipo de *S. aureus* aislado se mezcla con imidazol o triazol antes del mezclado con CDT en un disolvente orgánico.

20. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 19, que además comprende hidrolizar el conjugado de polisacárido de serotipo-proteína de portador para eliminar grupos de activación sin reaccionar.

21. Un procedimiento para producir el conjugado inmunogénico de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

a) hacer que reaccione un polisacárido de *S. aureus* con 3-(2-piridilditio)-propionil-hidrazida (PDPH) y una carbodiimida en un disolvente orgánico para producir un polisacárido unido a PDPH;

b) hacer que reaccione el polisacárido unido a PDPH con un agente reductor para producir un polisacárido activado;

c) aislar el polisacárido de serotipo 8 activado para producir un polisacárido activado aislado;

d) proporcionar una proteína de portador activada;

e) hacer que reaccione el polisacárido activado aislado con la proteína de portador activada para producir un conjugado de polisacárido-proteína de portador; y

15

f) aislar el conjugado de polisacárido-proteína de portador.

22. El procedimiento de la Reivindicación 21, en el que la proteína de portador activada se aísla antes de hacer que reaccione la proteína de portador activada con el polisacárido activado.

23. El procedimiento de una cualquiera de las Reivindicaciones 21 o 22, en el que la etapa c) además comprende liofilizar el polisacárido activado aislado para producir un polisacárido activado liofilizado.

24. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 11 a 23, en el que el disolvente orgánico es un disolvente aprótico polar.

25. El procedimiento de la Reivindicación 24, en el que el disolvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, y hexametilfosforamida (HMPA).

26. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 25, en el que la carbodiimida es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDAC).

27. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicación 26, en el que la etapa de hacer que reaccione el polisacárido capsular de serotipo con PDPH y EDAC en un disolvente orgánico comprende mantener una razón en peso de polisacárido:PDPH:EDAC de aproximadamente 1:5:3.

28. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 27, en el que el agente reductor es ditioneitol (DTT).

29. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 28, en el que la activación de la proteína de portador comprende hacer que reaccione la proteína de portador con un ácido bromoacético.

30. El procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 21 a 29, que además incluye la etapa de hidrolización del conjugado de polisacárido de serotipo-proteína de portador para eliminar grupos de activación sin reaccionar.

16
/

31. El procedimiento de la Reivindicación 30, en el que la etapa de hidrolización del conjugado de polisacárido de serotipo-proteína de portador comprende la adición de clorhidrato de cisteamina.
