

Clarke, Mode

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-096232- -00008-0000

Fecha: 2011-01-18 15:41:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

P-669

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. **05.096.232**

Solicitud de patente a nombre de **NEKTAR THERAPEUTICS AL, CORPORATION**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NEKTAR THERAPEUTICS AL, CORPORATION**, domiciliada en Huntsville, Al, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11680** notificado por fijación en lista el 10 de septiembre de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 3123, me manifestar lo siguiente:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, que ahora consta de 31 reivindicaciones y en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se cancelaron las antiguas reivindicaciones 31 a 57 y 59 a 61.

1.2 Se reemplazó dentro de la reivindicación 1, la expresión “pluralidad de conjugados” por el término claro y equivalente “uno o más conjugados”. El sustento para este cambio se encuentra por ejemplo en las páginas 7 y 8 de la memoria descriptiva.

1.3 La antigua reivindicación 58 (nueva cláusula 31) se modificó para ser independiente de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, con lo cual se refiere a la elaboración de una composición de conjugado de la solicitud en estudio.

1.4 Se cancelaron todos los términos “aproximadamente” dentro del capítulo reivindicatorio.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada en esta solicitud y se brindan como respuesta a las objeciones de claridad expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 3123.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad de la solicitud

En relación con las objeciones planteadas para el capítulo reivindicatorio, nos permitimos decir que las mismas quedas cabalmente atendidas y superadas mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio y expuestas en el numeral 1 de este escrito.

En cuanto al argumento del señor examinador que *"...la actividad de los conjugados y su eficiencia no son divulgados por la invención. Por lo tanto, la descripción presentada no cumple con los requisitos establecidos en el art. 28 de la Decisión 486."*, nos permitimos decir que teniendo en cuenta lo dispuesto por el artículo 28 de la Decisión 486, la presente invención cumple con los lineamientos allí expuestos pues la descripción incluye información acerca del sector tecnológico (medicina).

Igualmente, la memoria descriptiva hace un marco referencial de lo conocido por el solicitante en la técnica anterior. Adicionalmente, hace una divulgación del problema técnico existente pues afirma que existe la necesidad no satisfecha de conjugados entre polímeros solubles en agua y porciones de factor VIII con actividad para el tratamiento de pacientes con hemofilia, principalmente la hemofilia tipo A evitando la antigenicidad (véase página 10 entre las líneas 18 a 20 de la memoria descriptiva)

La invención también hace referencia a los dibujos y a la mejor manera de llevar a cabo la invención y pone de manifiesto la manera como se satisface la condición de ser susceptible de aplicación industrial, pues es claro a partir de la descripción que la composición puede ser producida a escala industrial. Así las cosas, respetuosamente nos permitimos decir que la invención en estudio cumple con lo expuesto en el artículo 28 de la Decisión 486, es más, dicho artículo no está exigiendo la presentación de la eficiencia de una invención.

No obstante lo anterior, el solicitante se permite decir que si lo requerido por el señor examinador es el suministro de datos adicionales que demuestren la superioridad de las composiciones de la invención (que tampoco son de carácter obligatorio), los mismos están siendo buscados en los registros de investigación del presente desarrollo con el ánimo de presentarlos con posterioridad a este escrito y en calidad de complemento de información.

3. Excepciones a la patentabilidad

Nos permitimos manifestar que con la cancelación de las reivindicaciones 59 a 61 que hacían referencia al método de tratamiento, queda totalmente superada la objeción planteada por el señor examinador.

4. Unidad de invención

Respecto a esta objeción, nos permitimos decir que con la cancelación de las antiguas reivindicaciones 31 a 57 queda superada esta objeción.

5. Novedad

El señor examinador indica en el folio 269 de su concepto técnico que: *“De lo anterior (refiriéndose a la tabla comparativa) se deduce que todos los documentos se refieren a conjugados de Factor VIII con polímeros, cuyo peso molecular cae en el rango definido en la solicitud y por tanto, poseen su característica esencial y hace que se incumpla el art 16 de la D486.”*

Con relación a la argumentación presentada en el concepto técnico No. 3123, resulta pertinente dirigir la atención del señor examinador al artículo 16 de la Decisión 486 donde se establece que: **“Una invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica**

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida...”(El resaltado es nuestro).

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está **“comprendida”** en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la **totalidad del invento** y no a alguno o a algunos de los componentes que hacen parte de la nueva solicitud.

En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el *“conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial”* como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación citada por ese despacho como anterioridad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: *“hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria”* (Ibidem, páginas 53 y 54) (El subrayado es nuestro).

Por lo tanto y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL** y **ABSOLUTA** en los documentos que se mencionan como anterioridades si son varios; y

-Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL** y en cada una de los documentos citados, lo cual no sucede debido a que cada una de las referencias D1 a D4 no enseñan ni sugieren una composición que comprenda uno o más conjugados, en donde cada uno de los conjugados en la composición tiene únicamente uno a tres polímeros solubles en agua unidos de manera covalente a una parte de Factor VIII y en donde cada polímero soluble en agua tiene un peso molecular promedio que oscila desde mayor que 5,000 Daltons hasta 150,000 Daltons, como ahora se pasa a demostrar:

5.1 Novedad de la presente invención sobre las enseñanzas del documento D1 (US6,048,720)

Sobre este particular, es deseo del solicitante manifestar que las reivindicaciones se encuentran dirigidas a una composición que comprende uno o más conjugados, teniendo cada conjugado en la composición uno a tres polímeros solubles en agua y unidos de manera covalente a la parte de Factor VIII, en donde cada polímero soluble en agua tiene un peso molecular nominal y promedio que oscila desde mas de 5,000 daltons hasta 150,000 daltons.

En contraste, el documento D1 (US6,048,720) describe un método para la preparación de conjugados de polímero de Factor VIII. Específicamente, D1 divulga un método en el cual el Factor VIII es inmovilizado sobre un soporte mediante la interacción con ligandos de grupo específico para bloquear ciertos sitios de conjugación (véase la columna 8, líneas 46 a 49), seguido luego de la conjugación con un **polímero activado y biocompatible** y finalmente, eluir el conjugado del absorbente. (véase el resumen).

Ahora bien, en relación con la modificación del Factor VIII, D1 describe que se requiere normalmente un alto grado de modificación, es decir, un alto número de polímeros por molécula de polipéptido, para una protección eficiente en contra de la actividad proteolítica (véase columna 4, entre las líneas 35 a 37 de D1).

Sumado a lo anterior, es necesario señalar que D1 también afirma que los inventores han encontrado que el Factor VIII puede ser eficientemente protegido contra la degradación en un ambiente *in-vitro* que muestre un efecto degradante sobre el factor VIII en un grado de modificación de únicamente **4-5 mPEG por Factor VIII** (columna 4, líneas 41 a 46).

Por el contrario, las reivindicaciones modificadas se encuentran dirigidas a composiciones de conjugados cada uno de ellos teniendo desde 1 a 3 polímeros solubles en agua y unidos de manera covalente a una parte del Factor VIII, hecho que va en contra posición a las enseñanzas de D1.

Más aún, los ejemplos 2 y 3 emplean un reactivo de PEG activado, una mezcla de succinato de mPEG anhídrido que tiene un peso molecular de 3,000, mientras que el Ejemplo 4 describe la reacción con tresilato de PEG que tiene un peso molecular de 5,000. Estos reactivos de PEG se encuentran fuera del alcance de las reivindicaciones expuestas en la presente solicitud, que están dirigidas a polímeros solubles en agua que tienen un peso molecular que oscila desde mayor de 5,000 hasta 150,000 Daltons.

Adicionalmente, D1 señala que la actividad específica mejorada de las preparaciones de conjugado en la Tabla II son aquellas que tienen un grado promedio de modificación de 3.9; 4.4; 5.6 y de 9.5 mPEGs por molécula de Factor VIII y que son preparadas de acuerdo con el método proporcionado de adsorción/bloqueo/desorción contra aquellos en la Tabla I. Además, los resultados en el Ejemplo 4 se encuentran describiendo que son inferiores a los resultados en el Ejemplo 3 en relación con la actividad específica del factor VIII –esto debido al peso molecular más alto de mPEG (véase ejemplo 4: peso molecular de 5,000; Ejemplo 3: peso molecular 3000).

En resumen, D1 falla en hacer una descripción o sugerencia a la persona medianamente versada en la materia en cuanto a una composición que comprenda uno o más conjugados en donde cada conjugado en la composición, tiene en particular, de 1 a 3 polímeros solubles en agua unidos de manera covalente a una parte de Factor VIII, y que el peso molecular de cada uno de dichos polímeros solubles en agua oscile desde mayor que 5,000 Daltons hasta 150,000 Daltons. De hecho, D1 enseña que una composición de conjugado adecuada posee conjugados de Factor VIII a un grado de modificación de únicamente **4-5 mPEG por Factor VIII** y D1 sugiere en el ejemplo 4 que el uso de polímeros de alto peso molecular, por ejemplo de 5K versus 3K, es un factor indeseable, es decir que, la actividad específica más baja de las preparaciones de conjugado resultantes es atribuible al uso de PEGs de peso molecular más alto.

5.2 Novedad de la presente invención sobre las enseñanzas del documento D2 (US 6,037,452)

Por otro lado, el documento D2 (US 6,037,452) describe conjugados de Factor VIII ó Factor IX enlazados de manera covalente a un óxido de polialquileno (véase por favor el resumen). Específicamente, esta anterioridad describe Factor VIII y Factor IX unidos de manera covalente a través de un grupo de acoplamiento a poli(óxido de alquileno). “PAO” véase la columna 2, entre las líneas 62 a 65 de D2. Más en particular, el documento citado reporta la reacción de un PAO mediante su grupo hidroxilo Terminal ó un amino (desde la columna 3, línea 64 hasta la columna 4 línea 1). De hecho, D2 reporta conjugados en los cuales el 50 al 70% de grupos amino de Factor VIII tienen polietilenglicol agregados sobre los mismos, véase por favor la columna 7 entre las líneas 32 a 37.

En ese orden de ideas y como se puede determinar a partir de la memoria descriptiva en la página 48, entre las líneas 8 a 23 de la descripción, el Factor VIII original comprende 158 residuos de lisina disponibles más dos aminos terminales adecuados para unirse a un polímero. En este sentido, haciendo los cálculos respectivos: 158 lisinas x (0.50 a 0.70). En contraste, D2 enseña conjugados de Factor VIII que tienen desde aproximadamente 79 hasta alrededor de 110 cadenas de polietilenglicol unidas de manera covalente a las mismas.

Sobre este particular, es necesario señalar que, de ninguna forma, D2 enseña o sugiere un conjugado de Factor VIII que tenga uno, dos o tres polímeros solubles en agua unidos al Factor VIII de manera covalente, mucho menos una composición que comprenda tales conjugados.

5.3 Novedad de la presente invención sobre las enseñanzas del documento D3 (EP1258497)

En relación con el documento D3 (EP 1258497) de Rostin J. y colaboradores, amablemente nos permitimos decir que la misma es la equivalente europea de D1. Por lo que aplican los mismos argumentos anteriormente expresados para dicha anterioridad.

5.4 Novedad de la presente invención sobre las enseñanzas del documento D4 (WO94/15625)

El documento D4 (WO94/15625) describe conjugados de Factor VIII-polietilenglicol. En particular, esta referencia reporta conjugados de Factor VIII preparados mediante la reacción del Factor VIII con un exceso molar de un PEG activado tal como carbonato de mPEG-N-succinimidil para proporcionar un FACTOR VIII modificado.

Adicionalmente esta anterioridad describe la preparación de un conjugado de Factor VIII mediante la reacción con un *exceso molar de varias veces* del polímero activado (véase por favor la página 10, líneas 8 a 12. Adicionalmente, de manera respetuosa dirigimos la atención del señor examinador por ejemplo a la figura 1 que muestra la bioactividad para conjugados del Factor VIII preparados por reacción con excesos molares de 25 veces, 50 veces y de 100 veces del reactivo PEG.

Así las cosas, a la luz del número de grupos amino en el Factor VIII disponibles para la conjugación (158 como se describió anteriormente), se puede observar que D4 se encuentra dirigido a un factor VIII con polímero altamente o ampliamente modificado. De hecho, los ejemplos 1, 2 y 3 describen la preparación de un conjugado de Factor VIII mediante la reacción con un exceso molar mínimo del reactivo PEG de **25 veces**.

En consecuencia, en ninguna parte del documento citado se enseña o incluso remotamente sugiere un conjugado o una composición de Factor VIII PEG que tenga uno, dos o tres partes PEG unidas de manera covalente al Factor VIII. Por el contrario, D4 se encuentra dirigido justo a lo opuesto, es decir, un Factor VIII PEG-cilado y ampliamente modificado que tiene un alto grado de PEG-cilación.

En resumen, como se pudo demostrar anteriormente, cada una de las referencias anteriormente citadas D1 a D4 fallan en enseñar o sugerir una composición que comprende uno o más conjugados, en donde cada uno de los conjugados en la composición tiene únicamente uno a tres polímeros solubles en agua unidos de manera covalente a una parte de Factor VIII y en donde cada polímero soluble en agua tiene un peso molecular promedio que oscila desde mayor que 5,000 Daltons hasta 150,000 Daltons como se describe en el juego de reivindicaciones ahora modificado.

Sumado a lo anterior, D1 (y D3) conducirían a la persona medianamente versada en la materia técnica a conjugados que tengan un grado más alto de modificación de PEG

que lo expuesto en las reivindicaciones de la presente solicitud. Además, D1 (y D3) sugiere la conveniencia de PEGs que tengan un rango de pesos moleculares más bajos que los expuestos en la presente invención. Además, tanto D2 como D4 describen conjugados del Factor VIII que tiene un alto grado de modificación del PEG, significativamente mayor que los conjugados abarcados por el pliego reivindicatorio de la solicitud en estudio ahora modificado.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares" y "(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,


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

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende uno o más conjugados en el que cada conjugado tiene uno a tres polímeros solubles en agua unidos en forma covalente a una porción de Factor VIII, caracterizada porque cada polímero soluble en agua tiene un peso molecular promedio nominal en el intervalo de más de 5,000 daltons hasta 150,000 daltons.
2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el polímero soluble en agua en cada conjugado se selecciona a partir del grupo que consiste de un poli(óxido de alquileo), poli(vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), polioxazolina y poli (acriloilmorfolina).
3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque cada polímero soluble en agua es un poli(óxido de alquileo).
4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque cada poli(óxido de alquileo) es un poli(etilenglicol).
5. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el poli(etilenglicol) está bloqueado en los extremos terminales con una porción bloqueadora de extremo que se selecciona a partir del grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquenoxi, alquenoxi sustituido, alquinoxi, alquinoxi sustituido, ariloxi y ariloxi sustituido.
6. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el poli(etilenglicol) está bloqueado en los extremos terminales con metoxi.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el poli(etilenglicol) está bloqueado en los extremos terminales con hidroxil.
- 5 8. La composición de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio nominal en el intervalo de 6,000 daltons hasta 100,000 daltons.
9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada
10 porque el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio nominal en el intervalo de 10,000 daltons hasta 85,000 daltons.
10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio nominal en el
15 intervalo de 20,000 daltons hasta 85,000 daltons.
11. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el poli(etilenglicol) tiene un peso molecular promedio nominal en el intervalo de 53,000 daltons hasta 75,000 daltons.
- 20 12. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el polímero soluble en agua es lineal.
13. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada
25 porque cada polímero soluble en agua está ramificado.
14. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la porción de Factor VIII se selecciona a partir del grupo que consiste de Factor VIII, Factor VIIIa, Factor VIII: C, Factor VIII: vWF, Factor VIII
30 con dominio B suprimido y fragmentos, variantes de delección, variantes de

sustitución o variantes de adición biológicamente activas de cualquiera de las anteriores.

- 5 **15.** La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la porción de Factor VIII se selecciona a partir del grupo que consiste de Factor VIII, Factor VIIIA, Factor VIII:C y Factor VIII:vWF.
- 10 **16.** La composición de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la porción del Factor VIII es Factor VIII con dominio B suprimido.
- 15 **17.** La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la porción de Factor VIII se obtiene en forma recombinante.
- 15 **18.** La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la porción de Factor VIII se obtiene a partir de sangre.
- 20 **19.** La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la composición está sustancialmente libre de albúmina.
- 20 **20.** La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la composición está sustancialmente libre de proteínas que no tienen actividad de Factor VIII.
- 25 **21.** La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la composición está sustancialmente libre de polímeros solubles en agua unidos en forma no covalente.
- 30 **22.** La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque por lo menos un polímero soluble en agua está unido en forma covalente a un sitio en la forma activa de la porción que tiene actividad de Factor VIII.

- 23.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, en forma liofilizada.
- 24.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, en forma de un líquido.
- 25.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, que comprende también un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 26.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada conjugado comprende un enlace tipo amida.
- 27.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada por que cada conjugado comprende un enlace amina secundaria.
- 28.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada conjugado comprende un enlace tipo carbamato.
- 29.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada conjugado comprende un enlace tipo tioéter.
- 30.** La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque cada conjugado comprende un enlace disulfuro.
- 31.** Un método para elaborar una composición de conjugado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende poner en contacto, bajo condiciones de conjugación una porción de Factor VIII con un reactivo polimérico soluble en agua que tiene un peso molecular promedio nominal en el intervalo de mas de 5,000 daltons hasta 150,000 daltons.