

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-9151- -11	FECHA: 2014-05-26 17:10:09
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 11
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 13-9151- -11
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 6309
 Folios: 11

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/RU2011/000532				
Fecha de Presentación Internacional	19/07/2011				

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad. No. 13-009151-00000-0000	18/Enero/2013
Reivindicaciones:	Rad. No. 13-009151-00000-0000	18/Enero/2013
	Rad. No. 13-009151-00006-0000	06/Noviembre/2013
Oposiciones:	Rad. No. 13-009151-00004-0000	Técnoquímicas 12/Agosto /2013
	Rad. No. 13-009151-00005-0000	Lafrancol 13/Agosto /2013
Respuesta del solicitante:	Rad. No. 13-009151-00006-0000	06/Noviembre/2013
	Rad. No. 13-009151-00009-0000	13/Febrero/2014
Prioridad:	RU2010133875	13/Agosto/2010

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Título de la solicitud: “Un nuevo conjugado de granulocito colonia-estimulante factor (G-CSF) con polietileno glicol”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar conjugados útiles en el tratamiento de leucopenia causada por diferentes patologías que presenten estabilidad y parámetros farmacocinéticos mejorados.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugado con monometoxipolietilén glicol de fórmula (I) donde el sitio de conjugación del monometoxipolietilén glicol es metionina N-terminal de factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C07K 14/535, A61K 38/18, A61K 47/48 y A61P 7/00.

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es clara porque a pesar de que se encabeza como “Un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos”, el objeto de la solicitud comprende un conjugado de este junto a monometoxipolietilén glicol. Por lo tanto se le sugiere a la solicitante encabezar la reivindicación por la expresión “Un conjugado (...)”.

La reivindicación 1 no es concisa porque la expresión “actividad de G-CSF” da la posibilidad de un sinnúmero de moléculas que presenten dicha actividad. Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de conjugados que ha sido probado, es decir que se encuentran debidamente sustentados.

La reivindicación 1 no se encuentra sustentada en la descripción porque el índice m no tiene sustento para todos los valores mayores o igual a 4. Únicamente se encuentra sustento en el capítulo descriptivo cuando m es 4.

La reivindicación 1 no es clara porque reclama una proteína pero no la caracteriza por su secuencia

La reivindicación 1 no es clara porque no caracteriza la proteína de manera adecuada. Se recuerda a la solicitante que un péptido debe caracterizarse por su secuencia de aminoácidos haciendo referencia a la correspondiente SEQ ID NO. Y adicionalmente en caso de que la proteína presente modificaciones tendrán que ser nombradas.

La reivindicación 7 no es clara porque a pesar de que se encabeza con el término composición, no la caracteriza de forma adecuada. Se le aclara a la solicitante que una composición está definida en términos de ingredientes con su respectiva proporción. Se sugiere hacer las aclaraciones necesarias o eliminar del capítulo reivindicatorio.

La reivindicación 10 no es clara porque caracteriza un contenedor con la composición que almacena, lo cual es incorrecto teniendo en cuenta que un contenedor se caracteriza por su composición y forma.

Las reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque presentan una falsa dependencia con la reivindicación 6, puesto que caracterizan un recipiente con la composición que contiene lo cual es incorrecto. Se sugiere hacer las correcciones necesarias.

La reivindicación 11 no es clara porque describe un contenedor farmacéutico, con características inherentes de la composición farmacéutica contenida. Se le llama la atención a la solicitante que un contenedor farmacéutico no se debe caracterizar por su contenido o viceversa, sino por sus características técnicas estructurales y material de fabricación. Se debe omitir la mención de estos contenedores, ya que no se establece diferencia con el estado de la técnica ni el campo técnico de esta solicitud.

La reivindicación 11 no es clara ni se encuentra sustentada en la descripción, porque incluye elementos de métodos de tratamiento y adicionalmente reclama un Kit que no se encuentra sustentado en el capítulo descriptivo. Adicionalmente se le aclara a la solicitante que un kit está definido por dos unidades funcionales independientes. Se sugiere eliminar o hacer correcciones necesarias.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es clara porque no define de manera adecuada el péptido que se une al polímero, adicionalmente se nombra el péptido estimulador de factor de crecimiento de colonias G-CSF y no se menciona su secuencia proteica, lo cuál no permite determinar si existen variaciones o corresponde a la secuencia natural.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 2, grupos inventivos que se encuentran definidos en dos campos técnicos diferentes.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

- 1° Conjugado de conjugado del factor granulocito estimulante - polietilen glicol.
- 2° Un contenedor

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Análisis de las Oposiciones

Argumentaciones de Técnicoquímicas

Afirma la sociedad opositora que la solicitud en estudio carece de claridad y concisión, señalando que las reivindicaciones no caracterizan de manera adecuada la proteína factor granulocito estimulante dando sin lugar a un gran número de posibilidades que no se encuentran descritas, según la opositora el hecho de no caracterizar de manera correcta la proteína y a su vez mencionar el hecho de que puede. De la misma forma la opositora argumenta que la solicitud en estudio contiene reivindicaciones que comprenden los usos y métodos de tratamiento materia no patentable según la Decisión 486 artículos 14 y 20 literal d.

Adicionalmente la sociedad opositora considera que la solicitud en estudio carece de novedad y nivel inventivo a luz del documento US5824784. Según la opositora el documento US5824784 describe un conjugado del factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF)-Pegilado que presenta diferentes modificaciones en la molécula de polietileno, por otra parte la sociedad opositora afirma que el documento enseña el ejemplo 2 que corresponde a una unidad de monometoxipolietilenoglicol conjugada con un factor estimulante de colonia de granulocitos. Finalmente la sociedad opositora considera que la solicitud en estudio corresponde a una alternativa a las ya reveladas en el documento US5824784 puesto que las características esenciales ya habían sido divulgadas.

Argumentaciones de Lafranco

Afirma la opositora que la solicitud en estudio no puede ser objeto de patente puesto que reclama materia ya conocida a partir del conocimiento de cualquier persona versada en la materia, la opositora considera que la obtención de conjugados de factor estimulante de colonias de granulocitos con PEG son eventos totalmente conocidos en el campo farmacéutico y por tanto no pueden ser objeto de patente. La opositora considera que la solicitud en estudio carece de novedad y nivel inventivo a luz de los documentos US5824784 , WO2004083241 y US5252714, donde asegura que estos documentos describen un conjugado del factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) junto a polietilenglicol y los

diferentes métodos de conjugación del factor estimulante con el PEG. Finalmente la sociedad opositora concluye que la solicitud en estudio corresponde a una alternativa a las ya divulgadas en los documentos US5824784, WO2004083241 y US5252714 considerando que no existe una ventaja respecto a las divulgadas en los mismos documentos.

Respuestas del Solicitante

Frente a los argumentos de la sociedad opositora la solicitante modifica el capítulo reivindicatorio eliminando las reivindicaciones que incluían elementos de uso y de método de tratamiento.

Adicionalmente la solicitante argumenta que los conjugados del documento US5824784 presentado por las sociedades opositoras presentan desventajas de actividad específica del factor G-CSF respecto a los de la solicitud, adicionalmente la solicitante considera que los conjugados de la presente solicitud presentan aplicación industrial. Frente al documento WO2004083242 la solicitante considera, que éste revela un conjugado que comprende una secuencia modificada en el aminoácido 17 del factor estimulante de colonias de granulocito diferente al natural de la solicitud, concluyendo a partir de sus argumentos que el conjugado de la solicitud presenta diferentes propiedades químicas, biológicas y mayores tiempo de circulación en sangre.

Respecto al documento US5252714, la solicitante considera que no existe similitud entre la materia divulgada en el documento y la solicitud, señalando que este enseña conjugados que comprenden un anticuerpo estructuralmente diferente a la glicoproteína G-CSF y a su vez polímeros de PEG funcionalizado con propionaldehído diferente al polímero de PEG de la solicitud. Concluyendo que el peso molecular de los conjugados de la solicitud es diferente al peso molecular del PEG del documento US5252714 y por tanto diferente actividad terapéutica y biológica. A su vez la solicitante considera que el documento WO2007084460 revela un péptido modificado en una cadena amino N-terminal o una amina primaria de cadena lateral, diferente estructuralmente al conjugado de PEG-G-CSF de la solicitud.

Finalmente la solicitante concluye que los documentos US5824784, WO2004083242, US5252714 y WO2007084460 no afectan la novedad ni el nivel inventivo de la solicitud en cuanto a que no divulgan las características esenciales de la solicitud.

Respuesta del Examinador Técnico

Los documentos presentados por las oposiciones US5824784, WO2004083242 y US5252714 desvirtúan el nivel inventivo del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del examen de patentabilidad como se mostrara más adelante.

Adicionalmente no serán tenidos en cuenta los argumentos de la sociedad opositora Técnicoquímicas bajo Rad. No. 13-00915-00010-0000 del 22 de abril del 2014 puesto que fueron presentados fuera del tiempo de las oposiciones.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 13 de Agosto del 2010 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	US5824784	"N-terminally chemically modified protein compositions and methods "	20/Octubre/1998
D2	WO2004083242	"Human granulocyte-colony stimulating factor conjugate having enhanced stability in blood and process for the preparation thereof "	30/Septiembre/2004
D3	US5252714	"Preparation and use of polyethylene glycol propionaldehyde"	12/Octubre/1993
D4	Experimental Hematology 27 (1999) 425-432	"Relationship between molecular mass and duration of activity of polyethylene glycol conjugated granulocyte colony-stimulating factor mutein"	29/Septiembre/1998

El documento D1¹ revela un método que comprenden la modificación en el extremo N-terminal de la proteína G-CSF (Col. 1 Líneas 9-15).

El documento D2² enseña un conjugado que comprende hG-CSF modificado con PEG y los métodos de producción (Pág. 1 Líneas 6-9).

El documento D3³ divulga un método de obtención de un derivado de polietilenglicol y su uso como agente para modificar proteínas (Resumen).

El documento D4⁴ enseña la relación existe entre el peso molecular de conjugados de PEG-G-CSF y aumento en los niveles de neutrófilos (Abstract).

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en "Un conjugado de factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugado con monometoxipolietilen glicol de fórmula (I) (...)"

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

1.Url:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5824784A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19981020&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=US&NR=5824784A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19981020&DB=EPODOC&locale=en_EP

2.Url:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=2004083242A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040930&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=WO&NR=2004083242A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20040930&DB=EPODOC&locale=en_EP

3.Url:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=5252714A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19931012&DB=EPODOC&locale=en_EP)

CC=US&NR=5252714A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19931012&DB=EPODOC&locale=en_EP

4.Url: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089904>

Características esenciales	D1	D2	D3	D4
Un conjugado que comprende	Un conjugado que comprende	Un conjugado que comprende	Un conjugado que comprende (Reivindicación 1)	Un conjugado que comprende
factor estimulante de colonias de granulocitos natural o recombinante	factor estimulante de colonias de granulocitos (Col. 12 Línea 49-57)	un factor estimulante de colonias de granulocitos humano(Ej.4)	Un anticuerpo (Reivindicación 1)	Un factor estimulante de colonias de granulocitos modificado o natural (Pág. 425)
conjugado a mono-meto- polietilenglicol de fórmula (I) donde n corresponde a un número de 681 a 1000 y m es un entero mayor a 4 $\text{CH}_3\left(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\right)_n\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m-\text{N}^+\text{H}-\text{G}-\text{CSF}$ (I)	conjugado a un polímero N-hidróxi succinimidil éster de carboxi-metil-metoxi polietilenglicol Col. 13 Línea 30-42) con valores de peso molecular de (6 a 25kD)	conjugado con (PEG) específicamente con metoxi Peg aldehído de 40kD (Ej.4)	conjugada con PEG propionaldehído de fórmula (I) (Reivindicación 1) $\text{R}_1(\text{CH}_2)_2\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{CHCH}_2\text{R}_2\text{X}(\text{CH}_2)_m\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{R}_3$	conjugado con PEG de 5 a 20kDa (Pág. 426)
Sitio conjugación metionina	Sitio de conjugación metionia (Col. 12 Línea 49-57)	Sitio de conjugación metionina (Ej.4)	Sitio de conjugación metionina (Reivindicación 1)	Sitio de conjugación metionina(Pág. 425)

Nivel inventivo D1 y D2

El documento D1 divulga un conjugado que comprende un factor estimulante de colonias de granulocitos unido a un polímero N-hidróxi-succinimidil éster de carboxi-metil-metoxi polietilenglicol (Col. 13 Línea 30-42) con valores de peso molecular de 6 a 25kD.

En cuanto al documento D2 enseña un conjugado que comprende un factor estimulante de colonias de granulocitos humano (Ej.4) conjugado con metoxi-PEG-aldehído de 40kD (Ej.4).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el conjugado del documento D1 corresponde al peso molecular del derivado de PEG.

El efecto que logra el conjugar un derivado de PEG de mayor peso molecular al factor estimulante de colonias de granulocitos es favorecer la estabilidad del conjugado y mejorar los parámetros farmacocinéticos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “como proporcionar conjugados del factor estimulante de colonias de granulocitos con estabilidad y parámetros farmacocinéticos mejorados”.

Sin embargo, la conjugación del factor estimulante de colonias de granulocitos junto a derivados de PEG para aumentar la estabilidad y mejorar los parámetros farmacocinéticos ya se encontraba divulgado en el documento D2 que se refiere a un conjugado que comprende un factor estimulante de colonias de granulocitos humano (Ej.4) y metoxi-PEG-aldehído de 40kD (Ej.4), con vida media prolongada, actividad biológica aumentada y sin respuesta inmune, comparado con los conjugados que presenta PEG de menor peso molecular (Pág. 5 Línea 26-30). Adicionalmente el documento D1 divulga conjugados de PEG enlazados a un espaciador que se encuentra unido con el aminoácido N-terminal con mayores valores de actividad de la proteína respecto a los que se encuentran sustituidos en otra posición (Col. 18 -19), por otra parte el documento D1 además enseña métodos de purificación por cromatografía por exclusión de tamaño de los productos derivados. Por lo tanto una persona versada en la materia y de acuerdo a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, tendría la suficiente motivación de enlazar polímeros de PEG de pesos mayores a 25kD junto a un espaciador al aminoácido N-terminal del factor estimulante de colonias de granulocitos, obteniendo conjugados con mayor estabilidad y parámetros farmacocinéticos mejorados.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría polímeros de PEG de mayor tamaño del documento D2 en los conjugados divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones 2-12 no mencionan características adicionales se considera que no tienen nivel inventivo.

Nivel inventivo D4 y D3

El documento D4 divulga la relación de actividad existente entre el peso molecular de conjugados de PEG-G-CSF y aumento en los niveles de neutrófilos (Abstract).

En cuanto al documento D3 divulga un método de obtención de un derivado de polietilenglicol y su uso como agente para proporcionar conjugados con anticuerpos (Resumen).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el conjugado de PEG- del factor estimulante de colonias de granulocitos del documento D4 corresponde al espaciador que enlaza la proteína con el polímero.

El efecto que logra el conjugar un derivado de PEG con una proteína por medio de un agente enlazante de 4 átomos de carbono no evidencia un efecto técnico inesperado.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se

puede formular así: “como proporcionar conjugados alternativos del factor estimulante de colonias de granulocitos junto a derivados de PEG”.

Sin embargo, la conjugación de anticuerpos con PEG propionaldehído de fórmula (I) donde el espaciador corresponde a moléculas donde el n que indica el número de carbonos del agente enlazante unido al PEG corresponde de 2 a 6 (Reivindicación 1), ya se encontraba divulgado en el documento D2 que se refiere a un conjugado que comprende un anticuerpo unido a un agente enlazante que contiene de 1 a 6 átomos de carbono unido a un polímero de PEG. Adicionalmente el documento D4 divulga la relación de actividad existente entre el peso molecular de conjugados de PEG-G-CSF y aumento en los niveles de neutrófilos (Abstract). Por lo tanto una persona versada en la materia y de acuerdo a las enseñanzas de los documentos D3 y D4, tendría la suficiente motivación de enlazar polímeros de PEG de alto peso molecular a un espaciador que contenga de 2 a 6 átomos de carbono funcionalizado con grupo capaz de unirse al aminoácido N-terminal del factor estimulante de colonias de granulocitos, obteniendo conjugados con mayor estabilidad y parámetros farmacocinéticos mejorados. Lo anterior considerando que la estabilidad es producto de la conjugación con polímeros derivados de PEG de mayor tamaño y la modificación del espaciador favorecería la forma de obtención del conjugado

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, intercambiaría los espaciadores del documento D3 en los espaciadores de los conjugados divulgados en el documento D4 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Puesto que las reivindicaciones 2-12 no mencionan características adicionales se considera que no tienen nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US5824784	1-12	Nivel inventivo
D2	WO2004083242	1-12	Nivel inventivo
D3	US5252714	1-12	Nivel inventivo
D4	Experimental Hematology 27 (1999) 425–432	1-12	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2014-06-03

Elaboró: Diego Armando Galvis Sanchez

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon