



No. 13-009151- -00010-0000

Fecha: 2014-04-22 17:03:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 8

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 13-009-151

TÍTULO SOLICITADO:

UN NUEVO CONJUGADO DE GRANULOCITO
COLONIA-ESTIMULANTE FACTOR (G-CSF) CON
POLIETILENO

PUBLICACIÓN:

Gaceta 667 de 15 de Mayo de 2013, N° de
publicación 557.

PRIORIDAD:

RU 2010133875 DE 13/05/2013.

SOLICITANTE:

CLOSED JOINT STOCK COMPANY BIOCAD

APODERADO:

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

TRÁMITE:

REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en el trámite de la referencia, y con el propósito de coadyuvar en la decisión sobre la solicitud colombiana **13-009-151**, referida a nuevas cláusulas reivindicatorias, como un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugado con monometoxipolietilen glicol de formula I, de manera respetuosa me permito presentar argumentos adicionales para demostrar que la solicitud en cuestión incumple los requisitos de patentabilidad aplicables, y no merece, por ello, recibir el beneficio patentario.

I. COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN.

Con el propósito de reiterar que la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486, me permito plantear los siguientes argumentos adicionales.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio presentada el 13 de febrero de 2014, corresponde a un cambio de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia tanto de novedad como de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas en relación con el factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugados con monometoxipolietilen glicol, descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

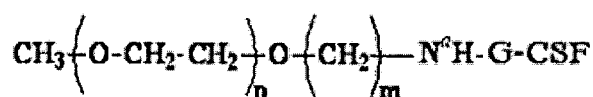
Además, persiste la carencia de claridad por cuanto únicamente se modificó el sitio de conjugación de monometoxipolietilen como metionina y se suprimieron reivindicaciones exentas de patentabilidad de acuerdo con mi memorial de oposición. Las objeciones en claridad persisten por cuanto existe gran cantidad de moléculas diferentes cubiertas por las reivindicaciones modificadas, así mismo, el origen de dichos conjugados bien sea natural o recombinante, es también distinto.

Entrando en materia, sobre las peticiones formuladas por TECNOQUÍMICAS S.A., el solicitante ha iniciado su argumentación desestimando las objeciones realizadas a la novedad sobre la base de los documentos **US 5824784**, **WO 2004/083242**, **US 5252714** y **WO 2007/084460** así:

El solicitante menciona con relación a las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio que: *“...la nueva Reivindicación 1 comprende la definición del campo técnico (factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugados con monometoxipolietilen glicol, que tiene una fórmula química definida (I) incluyendo la definición del sitio de pegilación). También la característica técnica incorporada en la reivindicación 1 apunta a la distinción esencial de nuestro invento con respecto a la técnica anterior, y el conjugado de nuestra invención tiene ahora una estructura y parámetros definidos”*.

Es importante mencionar que a pesar que se han eliminado las reivindicaciones correspondientes a la composición para uso, agentes medicinales, métodos de tratamiento, usos y materia reivindicada por características funcionales, las nuevas reivindicaciones no cumplen con los requisitos de claridad debido a que el solicitante define diferentes conjugados, que no guardan la misma estructura los kits, las composiciones y los contenedores. Así, el capítulo reivindicatorio modificado continua siendo impreciso y poco claro, ya que se reclama de la siguiente forma:

1. Un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugado con monometoxipolietilen glicol de fórmula (I) donde el sitio de conjugación del monometoxipolietilen glicol es metionina N-terminal de factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF):



(I)

donde:

n - enteros de 681 a 1 000;

m - entero ≥ 4 ;

$\text{N}^{\text{H}}\text{H-G-CSF}$ - polipéptido natural o recombinante, que tiene la actividad de G-CSF.

Como se observa, la estructura del conjugado es claramente variable y no puede estar correctamente definida ya que no hay claridad en cuanto a la longitud de las diferentes cadenas en cuanto a los sustituyentes de n y m .

El versado en la materia técnica observará que, de acuerdo al caso particular al que se enfrente, será necesario determinar diferentes procesos o modificaciones que repercuten en la longitud del conjugado, dando como resultado diferente afinidad, inmunogenicidad, actividad, etc. Sin embargo, dichas modificaciones, dependiendo lo que se requiera, han sido rutinarias en el estado de la técnica y son consecuencia del quehacer diario en ingeniería genética.

De igual forma, se pone de presente los contenedores y kits reclamados en las reivindicaciones 10 – 12 definidos mediante artículos contenedores, los cuales solo comparten la característica funcional de las composiciones farmacéuticas, por tanto, no es claro ni tiene relación con la materia técnica biotecnológica de la composición.

10. Un contenedor herméticamente sellado en medio estéril que contiene una composición farmacéutica líquida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 – 9.
11. Un contenedor de acuerdo con la reivindicación 10, donde el contenedores una jeringa pre-llenada, un vial o un autoinyector.
12. Un kit, incluyendo el contenedor de acuerdo con la reivindicación 11 y la información de prescripción.

Con respecto a los argumentos del solicitante hacia la oposición presentada:

Indica el solicitante que el documento **US 5824784** citado, presenta desventajas como ***“baja actividad específica del conjugado obtenido (68% de la actividad de G-CSF), sin modificar, y la presencia de G-CSF sin modificar en el conjugado”***.

Para responder a este argumento, y tal como se había observado anteriormente, la definición de los conjugados que tienen una mayor actividad a la indicada según el solicitante, se remite a aquellos que presentan 30 kDa aproximadamente y, aunque en el documento anterior se ejemplificó un conjugado con aproximadamente 6 kDa, en el mismo documento se sugieren pesos moleculares de conjugado de 2 kDa a 100 kDa aproximadamente, veamos:

- Subject to considerations for optimization as discussed below, the polymer may be of any molecular weight, and
- 60 may be branched or unbranched. For polyethylene glycol, the preferred molecular weight is between about 2kDa and about 100kDa (the term “about” indicating that in preparations of polyethylene glycol, some molecules will weigh more, some less, than the stated molecular weight).
- 65 Examples 1 and 2 below involve the use of PEG 6000, which was selected for ease in purification and for providing an adequate model system. Other sizes may be used, depending

Dando como resultado variaciones en la longitud del conjugado que incluyen aquellos de la solicitud en trámite.

Es sabido que, aunque no se haya determinado el efecto técnico en todos los intervalos de un rango como el enseñado por el documento del estado de la técnica, es evidente que los valores evaluados en la solicitud se incluyen dentro de la anterioridad y que el efecto de un solo punto no es sorprendente ya que se espera que la actividad varíe con el cambio de la estructura o longitud del conjugado. Así mismo, la selección realizada por el solicitante no es significativa dando igualmente valores menores en actividad que el G-CSF solo.

Es de notar además, que la molécula G-CSF empleada por ambos documentos es la misma Filgrastim, por lo que no existen diferencias estructurales en ambos documentos.

Por otro lado, la inclusión de metionina que menciona el solicitante en la posición N terminal de G-CSF en el conjugado ya era conocida como se observa en el documento en la descripción detallada en la columna 5:

monkey cells). Depending upon the host employed, the G-CSF expression product may be glycosylated with mammalian or other eukaryotic carbohydrates, or it may be non-glycosylated. The G-CSF expression product may also include an initial methionine amino acid residue (at position -1). The present invention contemplates the use of any and all such forms of G-CSF, although recombinant G-CSF, especially *E. coli* derived, is preferred, for, among other things, greatest commercial practicality.

De igual forma, en los métodos se contempla el conjugado con metionina en la posición N-terminal de G-CSF:

loaded. Lane 4 contains N-terminally monopegylated G-CSF, with 10 μ g loaded. Lane 5 contains 10 μ g of monopegylated G-CSF with the pegylation site at the lysine found at the 35th residue from the N-terminal methionine. Lane 6 contains 10 μ g of monopegylated G-CSF with the pegylation site at the lysine found at the 41st residue from the N-terminal methionine. As can be seen, Lane 3, containing the N-terminally monopegylated material, shows a single band

Por tanto, todos los componentes están presentes en el documento anterior, siendo únicamente el efecto típico de un solo valor el que difiere de lo enseñado por la anterioridad pero sin que esto conlleve altura inventiva.

Ahora bien, sobre el documento **WO 2004/083242** el solicitante menciona que el “el tipo de G-CSF usado para la pegilación es HM10411, ... que tiene el aminoácido 17 del G-CSF de tipo salvaje reemplazado por el aminoácido Serina.... Mientras que el tipo G-CSF usado para preparar el conjugado PEG de la solicitud de patente de invención de nuestro poderante es G-CSF humano, filgrastim,... nuestra invención brinda un conjugado preparado usando butilaldehído...”

A este respecto, es evidente que tanto el Filgrastim como el G-CSF HM10411 fueron evaluados de forma conjunta al observar cuidadosamente la Fig.4 del documento citado. En este se describe la actividad de ambas moléculas biológicas e incluso con PEG de diferentes pesos moleculares.

Es obvio que el documento considera la realización de invención sobre nuevas moléculas de G-CSF que la obtención de investigación en la misma molécula Filgrastim ya conocida, sin embargo, es sugerido por la investigación, el desarrollo de moléculas pegiladas con diferente longitud dado que se observa un cambio en la actividad con cada modificación:

15 <Table 1>

Sample	ED ₅₀ (ng/ml)	Relative activity to G-CSF (%)
Wild-type G-CSF (Filgrastim)	0.30	100
HM10411	0.42	100
20K-PEG-G-CSF (Neulasta)	1.1	27
20K-PEG-HM10411	1.12	30
40K-PEG-HM10411	3.1	10

Con respecto al origen de pegilación, si bien es cierto que el documento de anterioridad señalado no muestra los mismos componentes, ya se había mencionado de forma general el conjugado a partir de aldehído, lo que equivale a la preparación esencial que menciona el solicitante.

Con respecto al documento **D3 (US 5252714)** mencionado por el solicitante, se incluye en la respuesta que “G-CSF no es un anticuerpo, es una glicoproteína que estimula a la médula ósea para producir granulocitos y a las células madre para liberarlos al torrente sanguíneo. Esta es una diferencia principal de la patente de invención...”

Respecto a este argumento, es útil mencionar que si bien G-CSF no es un anticuerpo como los reclamados por D3, si presentan los mismos principios de actividad y estructura con las proteínas ya que son moléculas de unión a receptores o antígenos, que guardan sitios activos esenciales y los cuales son coadyuvados en su actividad por medio de polietilenglicol. De aquí que los conjugados PEG presentan una razón técnica para ser extrapolables a cualquier proteína, sin que el aumento de actividad, estabilidad o disminución de inmunogenicidad sea un criterio novedoso o inventivo.

Adicionalmente, deseo manifestar que en la técnica y sobre todo en el área de biología molecular, no es suficiente con demostrar que las moléculas son novedosas, pues claramente se descubren nuevas moléculas diariamente y no por ello merecen ser objeto de patente, sino que además se requiere que dichas moléculas sustenten un efecto significativamente sorprendente sobre aquellas moléculas existentes en el estado de la técnica, lo cual no ocurre en la presente solicitud.

Ahora bien, sobre el documento **D4 (WO2007/084460)** , el solicitante ha mencionado una composición farmacéutica que tiene una “mejor estabilidad que la composición del documento D4. La actividad de nuestro conjugado no es menor al 90%”; sin embargo, es evidente que de la formulación y de características evidentes para el versado en la materia, se pueden obtener estabilidades similares de acuerdo a las condiciones específicas del proceso y no se refiere únicamente a un valor o a una conjugación específica, que ni siquiera ha sido demostrada o reclamada de forma clara en la solicitud en trámite.

Como conclusión, no se evidencian diferencias sustanciales en los conjugados reclamados con relación a aquellos ya conocidos de los documentos tales como **US 5824784, WO 2004/083242, US 5252714 y WO 2007/084460**, y aunque los pasos específicos para obtener dichos conjugados pudieran resultar diferentes, los efectos técnicos alcanzados no sorprenden al técnico medio versado en la materia.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales y que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44.655 del C. S de la J.