

REYES & REYES

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-009151- -00013-0000

Fecha: 2014-11-19 10:27:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

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 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 30, 15, 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 19 de agosto de 2014, corresponde a un cambio de forma, que por esa condición, no logra superar los argumentos planteados en contra por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar dicho nuevo capítulo reivindicatorio, persiste la carencia de novedad y nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas en relación con el factor estimulante de colonias de granulocitos humanos conjugado con monometoxipolietilen glicol, descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

Además persiste la falta de claridad y la carencia de unidad de invención por cuanto únicamente se modificó la amplitud de la fórmula y se definió una parte del conjugado con el empleo de la conocida secuencia SEQ ID NO: 1 (Pegfilgrastim), como el péptido del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF).

Es de notar que el solicitante menciona que *"La Reivindicación 1 se modifica donde comprende el inicio de la definición "un conjugado..."*, cuando en realidad en el capítulo reivindicatorio se reclama el factor nuevamente, haciendo caso omiso de la objeción emitida por el Despacho de la Superintendencia de Industria y Comercio y con el agravante de manifestar un desacierto en un proceso oficial.

Dado que las demás reivindicaciones mencionan que dependen de un conjugado, asumiendo que se refieren al factor de la reivindicación 1, dichas reclamaciones se efectúan sobre materia que no corresponde, incurriendo así en un caso de falsa dependencia, lo cual no es aceptable para dar claridad al objeto reclamado.

Por otro lado, las reivindicaciones continúan presentando una amplitud mayor a lo ejemplificado y tratan de definir el producto a través de parámetros no aceptables como el pH, que si bien es una propiedad de una solución no define la estructura del conjugado como tal.

Entrando en materia, sobre el oficio 6309 emitido por el Despacho de la SIC, el solicitante ha iniciado su argumentación desestimando las objeciones realizadas al nivel inventivo de los documentos D1 (US5824784), D2 (WO2004083242), D3 (US5252714) Y D4 (Experimental Hematology 27 (1999) 425-432) así:

El solicitante menciona que: *"...el documento D1 revela un método para preparar un conjugado que consta de G-CSF y PEG de masa atómica de 6.000 a 25.000 Da, mientras que el documento D2 describe los conjugados de PEG de G-CSF con masa atómica de PEG hasta 100 kDa".*

Menciona además que, *"con base en la descripción (página 18, Tabla 5 de la presente solicitud de patente de invención en estudio), el PEG-G-CSF conjugado reivindicado en la solicitud en estudio tiene unas características mejores que las de los conjugados del documento D1, donde: la actividad de G-CSF pegilado es menor que la del G-CSF no modificado (Figura 4) y la estabilidad durante el almacenamiento es mucho menor que la del conjugado de PEG-G-CSF de la presente solicitud de patente".*

Sin embargo, de la lectura de los documentos y la solicitud, se demuestra que la mayor actividad y estabilidad en almacenamiento de G-CSF PEGilado comparado con G-CSF solo, son obvias ya que precisamente este tipo de modificaciones es la más usual en el campo de las proteínas para formar enlaces estables y proteger el principio activo de la degradación.

El solicitante también sostienen que la *"actividad específica **de 84%** y más con base en la actividad de G-CSF no modificado no se puede predecir con base en el documento D1, en particular la Figura 9 como parámetro de la actividad específica no se puede calcular con base en los datos de la técnica presente".*

Referente a esto, se aclara que la optimización es un proceso normal en la técnica y que precisamente la estabilidad de G-CSF en un intervalo más amplio, muestra un promedio menor de estabilidad (como suele ocurrir) y por esto es susceptible a ser mejorado, lo cual a partir del documento D1 precisamente sugeriría continuar en la búsqueda de PEG-G-CSF de diferentes longitudes o pesos en caso de requerir una mayor estabilidad. Es decir, que los mejores valores de estabilización, no son un criterio sorprendente ya que es común en la técnica optimizar procesos como el reivindicado, sin que esto involucre actividad inventiva.

De esta forma, y aunque no se pueden predecir los valores exactos de actividad bajo condiciones de evaluación de la estabilización por almacenamiento a diferentes longitudes de PEG bajo los documentos del estado de la técnica, sí se puede encontrar que los documentos sugieren al técnico medianamente versado en la materia continuar desarrollando PEG-G-CSF con el ánimo de aumentar este valor, por lo que dichos argumentos presentan un punto a favor en la motivación al desarrollo de moléculas más estables dentro de los intervalos de valor de kDa de la molécula de PEG.

Sin embargo, es importante mencionar en este caso, que la reivindicación principal de la solicitud no contempla dichos intervalos.

Así pues y para demostrar la igualdad de lo reivindicado, se observa que de la misma manera que en la solicitud en trámite, D1 reclama una composición de G-CSF PEGilado que no reivindica análogos pegilados en sitios distintos al N terminal:

What is claimed is:

1. A substantially homogenous preparation of N-terminally PEGylated G-CSF or analog thereof, option-

ally in a pharmaceutically acceptable diluent, carrier or adjuvant, said preparation being essentially free of G-CSF or analog thereof PEGylated at sites other than the N-terminus.

El solicitante frente a esto menciona que "**la invención reivindicada brinda un conjugado puro de G-CSF que tiene adjunción de PEG en metionina N-terminal solamente y PEG que tiene masa atómica de 30 a 40 kDa**". Tal como se observa, las características que pretende hacer notar el solicitante como la de definir como único compuesto el conjugado, sin análogos PEGilados en sitios distintos al N-terminal, es igual en ambos documentos.

Como segundo punto de diferenciación, el solicitante indica que la característica distintiva es el índice m que para el documento D1 es 3 (según el solicitante por el proceso de reacción de polietilenglicol propionaldehído y la molécula de interés) mientras que el conjugado reivindicado en la solicitud pretendida m es 4.

Sin embargo, el documento D1 no menciona en ningún momento en su descripción o reivindicaciones que el proceso se realice con propionaldehído, mientras que sí menciona que es posible realizarlo con "*un exceso de metoxipolietilen glicol aldehído*" muy distinto al propionaldehído que señala el solicitante; lo anterior se observa en el ejemplo 2, columna 18 de D1:

To a cooled (4° C), stirred solution of rhG-CSF (1 ml, 5 mg/ml as described in the Example above) in 100 mM sodium phosphate, pH 5, containing 20 mM NaCNBH₃, was added a 5-fold molar excess of methoxypolyethylene glycol aldehyde (MPEG) (average molecular weight, 6 kDa). The stirring of the reaction mixture was continued at the same temperature.

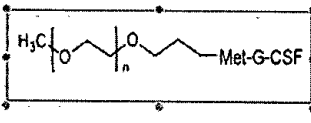
El solicitante además menciona que "*las fórmulas estructurales de los conjugados son diferentes, por lo cual las propiedades tales como actividad biológica, características químicas y físicas también son diferentes*".

Con respecto a lo anterior, es útil analizar lo que el mismo solicitante incluye en la descripción en la Tabla 5 donde compara las fórmulas estructurales con D1:

WO 2012/021088

PCT/RU2011/000532

Table 5. The main physicochemical and pharmacokinetic parameters of the claimed PEG-G-CSF conjugate compared with PEG-G-CSF conjugates as described in the prototype method (patent US 5,824,784)

Parameters	PEG-G-CSF conjugates	
	Claimed PEG-G-CSF conjugates	Conjugate described in the prototype method (Patent US 5,824,784)
G-CSF	filgrastim	filgrastim
PEG structure	Linear	Linear
PEG molecular weight (kDa)	30-40	6-25
PEG-G-CSF conjugate structural formula		

Así pues, se observa que la fórmula estructural es exactamente igual para el conjugado de ambos desarrollos, y por lo tanto, todas las características técnicas son iguales, teniendo en cuenta que únicamente se ha detallado la masa atómica del PEG en el rango de 30-40 kDa, sin tener en cuenta en dicha comparación que el documento D1 ya sugería además un intervalo que cubre aquel que alega el solicitante (ver a continuación col 6 de D1):

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).

Esto sin tener en cuenta que la definición de la reivindicación 1 no divulga esta característica al no incluir la masa atómica de PEG, hecho que parece ser esencial según la descripción efectuada por el mismo solicitante. Así pues, lo reclamado obedece a la misma materia de D1 en su fórmula estructural condensada, y más aún cuando no se ha delimitado la longitud del polímero PEG en la misma.

Como tercer punto, el solicitante menciona que D1 *“revela conjugados que tienen PEG de masa atómica de 6, 12, 20 y 25 kDa mientras que el conjugado reivindicado en la presente solicitud de patente de nuestro poderdante incluye PEG de masa atómica de 30 a 40 kDa”*.

Según esto, la característica esencial corresponde a la longitud de PEG dada por la masa atómica, aunque como ya se demostró, D1 sí cubría el intervalo señalado por el solicitante ya que sugería que la masa atómica preferida se encuentra entre 2 kDa y 100 kDa; adicionalmente y como ya se anotó, ésta es una característica opcional de la solicitud al encontrarse dependiente de la reivindicación principal.

Ahora bien, con respecto al documento del estado de la técnica D2 el solicitante argumenta que el G-CSF mencionado es derivado de PEG-hG-CSF que incluye una sustitución de aminoácidos en la posición 17, de modo que no puede tener metionina extra terminal y las propiedades físicas y químicas son diferentes a las de G-CSF simple como en la presente solicitud.

Con relación a esto, rogamos observar que el documento del estado de la técnica D2 divulga lo siguiente:

efficacy and quality of patient's life can be maintained. One of the most widely used methods for improving the stability of a protein is pegylation, which involves chemical modification of a polypeptide with a highly soluble moiety such as polyethylene glycol (PEG). When linked to a peptide drug specifically or non-specifically, PEG increases the solubility of the peptide drug to water or an organic solvent, reduces the immune response and enhances *in vivo* stability. Further, when a protein has a small molecular weight, it may be

Por lo tanto, es claro también que el documento D2 comprende la materia G-CSF PEGilada, así como sus variantes y menciona incluso, que la pegilación es el método más usado para mejorar la estabilidad de una proteína. De esta forma, no es sorprendente para ningún técnico que modificaciones en la estructura de PEG puedan mejorar la estabilidad de G-CSF como es sugerida por D2 de forma evidente.

Para ir más allá de lo mencionado, el solicitante toma los ejemplos más favorables de cada documento para intentar persuadir al lector de diferencias con la solicitud en estudio, sin embargo, es necesario mencionar que lo reclamado por los documentos, corresponde a la misma materia técnica al presentar la misma amplitud, reivindicando la solicitud modalidades también particulares de la materia divulgada por los documentos anteriores.

Por último, menciona que una persona experta en la técnica no predice la posibilidad de preparación de un conjugado PEG-G-CSF que tiene masa atómica de PEG de 30 a 40 kDa.

Sin embargo, en cada uno de estos documentos se sugiere un PEG en ese intervalo, formulado bajo los mismos parámetros y sus correspondientes ventajas eran obvias a la luz de la materia del estado de la técnica, como se determina de la lectura del ejemplo 2 del documento D2 que define un rango de 20 a 40 kDa para el conjugado:

Example 2: Preparation of PEG-hG-CSF derivative conjugate

5

HM10411 was dissolved in 100 mM potassium phosphate buffer (pH 6.0) to a concentration of 5 mg/ml, distributed into three vials, and then, adjusted to a final volume of 5 ml. An activated methoxy-PEG-aldehyde (Shearwater, USA) which has 20 kDa or 40 kDa of PEG was added to each of
 10 two vials in an amount corresponding to a HM10411:methoxy-PEG-aldehyde
 molar ratio of 1:4. Sodium cyanoborohydride (NaCNBH₃, Sigma, USA) was added thereto to a final concentration of 20 mM, and the reaction mixture was stirred at 4°C for 18 hrs. Then, ethanolamine was added thereto to a final concentration of 50 mM to inactivate unreacted PEG.

En conclusión, no se evidencian diferencias sustanciales en los conjugados de G-CSF PEG de los documentos D1 y D2 con la materia objeto de la solicitud en estudio, incluso, los intervalos argumentados como inventivos por el solicitante también estaban comprendidos dentro del estado de la técnica, bajo una sugerencia de su efectividad y posibilidad de mejora hacia la estabilidad del conjugado.

Así las cosas, los efectos técnicos alcanzados, tampoco sorprenden al técnico medio versado en la materia en la medida en que la optimización de la estabilización de proteínas con PEG es un proceso habitual en la técnica.

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.

II. PRUEBAS.

Ruego que se tengan como pruebas de este escrito, los documentos mencionados en el texto del mismo, todos ellos aportados por el suscrito y obrante en el expediente.

Señor Superintendente,


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.