

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0011245

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CONJUGADOS INMUNOGÉNICOS PROTEÍNA POLISACÁRIDO QUE COMPRENDEN UN POLISACÁRIDO CAPSULAR DE ESTREPTOCOCO GRUPO B Y UNA PROTEÍNA PORTADORA SELECCIONADA DE CRM197 O TOXINA DE TÉTANO, MÉTODOS PARA PRODUCIR CONJUGADOS Y COMPOSICIONES INMUNÓGENAS QUE COMPRENDEN CONJUGADOS DE LOS MISMOS”

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2017/000226

RESPUESTA AL OFICIO No 2881, NOTIFICADO EL 22 DE MAYO DE 2019

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 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 voluntariamente el 1 de noviembre de 2017.

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

- se eliminaron la Reivindicaciones 2, 9, 12 a 29, 31, 32, 33, 35, 36, 40, 43, 46, 49 a 51, 53, 54, 59, 62 a 122;
- se introdujeron las Reivindicaciones 28 a 32;
- la nueva Reivindicación 1 ahora reclama una composición y comprende los elementos de las antiguas Reivindicaciones 2 y 34;
- las nuevas Reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6 y 7 ahora reclaman una composición inmunogénica del conjugado de las antiguas Reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7 y 8;

- las nuevas Reivindicaciones 26 y 27 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 30 y 34, respectivamente;
- se eliminaron los términos “*alrededor de*” y “*al menos*” a lo largo de todo el Capítulo Descriptivo Modificado para dar claridad a la materia reclamada;
- se introdujeron rangos específicos para definir la cantidad del ácido siálico, el peso molecular de la proteína capsular y del conjugado, así como el grado de acetilación y el rango de pH de las Reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 19 antiguas Reivindicaciones 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 52;
- se reemplazó el término “*dosis*” en la nueva Reivindicación 22 (antigua Reivindicación 55) por el término “*concentración*”;
- las nuevas Reivindicaciones 8 a 25 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 10, 11, 37 a 39, 41, 42, 44, 45, 47, 48, 52, 55 a 58, 60 y 61, respectivamente;
- la numeración de las reivindicaciones y las dependencias se adecuaron teniendo en cuenta las reivindicaciones eliminadas y las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas en el 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 original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto al Capítulo Reivindicatorio y al Capítulo Descriptivo:

- la Reivindicación 1 no tiene soporte en el Capítulo Descriptivo ni es concisa porque se refiere a un conjugado entre un conjugado capsular y una proteína portadora, sin caracterizar ambas moléculas por su estructura completa y porque, además, usa términos ambiguos como “*mayor de alrededor de*”;
- las Reivindicaciones 2 y 10 presente errores de dependencia porque comprende características técnicas esenciales que corresponden a la reivindicación independiente;
- las Reivindicaciones 3 a 9 no son concisas porque se refieren a la cantidad de ácido siálico del polisacárido capsular, peso molecular del polisacárido, peso molecular del conjugado o porcentaje de O-acetilaciones, empleando los términos: “*al menos alrededor de (...)*”, “*de alrededor de (...)*”, “*menor de alrededor de (...)*”, “*menos de alrededor de (...)*” que se consideran ambiguos ya que no permiten establecer de manera precisa las características del polisacárido;

- la Reivindicación 12 no es concisa y no se encuentra sustentada en el Capítulo Descriptivo porque reclama un método para aislar cualquier polisacárido capsular pero no contempla todas las etapas y condiciones esenciales para su desarrollo;
- las Reivindicaciones 13 y 15 a 17 y 20 presentan errores de dependencia ya que se refieren a etapas o condiciones esenciales del método de la Reivindicación 12, de modo que no corresponden a características adicionales que deban incluirse dentro de una reivindicación dependiente;
- la Reivindicación 18 no se encuentra sustentada porque no evidencia que los polisacáridos capsulares hayan sido obtenidos de microorganismos diferentes a *Streptococcus agalactiae*;
- la Reivindicación 21 no es clara ya que contiene la expresión: “enumerada en la Tabla 2 del Ejemplo 2” la cual hace referencia al Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 23 a 29 no son concisas porque se refieren a las concentraciones de hidroxilamina, pH de la reacción, temperatura de la reacción y tiempo de la reacción, empleando el termino: “es de alrededor de (...)”, que se consideran ambiguo y no permite establecer de manera precisa las condiciones señaladas;
- Las Reivindicaciones 28 y 29 no son claras ya que se encabezan como: “un conjugado” pero pretenden caracterizarse mediante la expresión: “comprende un polisacárido capsular preparado mediante el método (...)” la cual hace referencia al método de producción del polisacárido;
- las Reivindicaciones 30 y 34 no son concisas y no se encuentran sustentadas en la descripción, ya que se refieren a una composición que comprende conjugados polisacárido proteína los cuales se definen empleando el término “al menos” e incluyen los serotipos VI, VII, VIII y IX, sin embargo en la descripción únicamente se evidencian conjugados que comprenden un polisacárido capsular (GBS) seleccionado de los serotipos Ia, Ib, II, III, IV o V conjugado a la proteína portadora CMR197 o Toxoide tetánico (TT) (Pág. 98-131);
- las Reivindicaciones 31 y 32 no son concisas puesto que se refieren a la misma composición definida mediante las mismas características técnicas, por lo que se consideran redundantes;
- las Reivindicaciones 52 a 55 no son concisas ya que se refieren a la pH de la composición, concentraciones de excipientes y dosis, empleando el termino: “de alrededor de (...)”, que se considera ambiguo ya que no permiten establecer de manera precisa las condiciones señaladas;
- la Reivindicación 55 no es clara porque se refiere al término dosis, que de acuerdo con el diccionario de la Real Academia Española (RAE) se define como: “Toma de medicina que se da al enfermo cada vez”, es decir que, no

corresponde a unidades de concentración de una composición sino con cantidades de administración para llevar a cabo una terapia en un sujeto, por lo que en realidad hace referencia implícita a un método de tratamiento terapéutico, que se considera materia no patentable;

- las Reivindicaciones 56 a 59, 62, 95, 96, 100, 105, 109, 119 y 120 no son concisas ya que se refieren a los excipientes, empleando los términos: “*al menos*”, “*menos de*” o “*de alrededor de (...)*”, que se consideran ambiguos ya que no permiten establecer de manera precisa las condiciones señaladas;
- las Reivindicaciones 92 y 110 no se encuentran sustentadas, ya que se refieren a la duración de la reacción de oxidación del polisacárido capsular, mencionando que puede comprender entre 1 a 50 horas, sin embargo, en el Capítulo Descriptivo se menciona que dicha reacción ocurre en un intervalo de entre 20 a 48h (Pág., 107);
- las Reivindicación independiente 122 no es clara ni concisa porque comprende como tercer paso: “*formular un compuesto con el polisacárido capsular de GBS activado y una proteína portadora*”, sin embargo, después de este paso, hay dos pasos secuenciales (d) y (e) que no se identifican como posteriores al paso (c), ya que el paso (c) de formulación correspondería a la última etapa dentro del proceso reclamado, además se refiere al mismo método para obtener un conjugado proteína polisacárido de la reivindicación 85, sin embargo, incluye todos los pasos esenciales que deberían encontrarse en una única reivindicación independiente;
- las Reivindicaciones 80, 81 y 83 no son invenciones porque se refieren a un anticuerpo que se fija a un polisacárido capsular pero el anticuerpo no está definido por sus características técnicas esenciales;
- las Reivindicaciones 65 a 79, y 84 no son patentables porque se refieren a métodos de tratamiento;
- las Reivindicaciones 64 a 71 no son patentables porque se refieren a usos.

Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa ya que, únicamente se incorporan pruebas técnicas para un conjugado inmunoestimulador que comprende: un polisacárido capsular (CP) de *Streptococcus agalactiae*, denominado comúnmente estreptococo grupo B (GBS) en donde CP se selecciona del grupo que consiste en los serotipos Ia, Ib, II, III, IV o V y una proteína portadora seleccionada de un toxoide tetánico (TT) o una proteína CRM197 y para composiciones, vacunas y métodos para la producción de dichos polisacáridos y conjugados inmunoestimuladores (Pág. 98-131); por lo que, no existen pruebas técnicas que soporten combinaciones de polisacáridos capsulares provenientes de organismos diferentes de *Streptococcus agalactiae* o de sus serotipos VI, VII, VIII y IX, o que comprendan los serotipos Ia, Ib, II, III, IV o V con una proteína portadora diferente de TT o

CRM197, ni existen pruebas técnicas que demuestren el desarrollo de composiciones que comprendan solo polisacáridos capsulares o que divulguen métodos para la producción de cualquier conjugado de polisacárido y proteína.

b- i) En primer lugar, respetuosamente me permito llamar la atención sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde se eliminaron las Reivindicaciones 2, 9, 12 a 29, 31, 32, 33, 35, 36, 40, 43, 46, 49 a 51, 53, 54, 59, 62 a 122.

Adicionalmente, la Reivindicación 1 ahora reclama una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido, en donde los conjugados comprenden polisacáridos capsulares de *estreptococos* grupo B (GBS) serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V, y en donde al menos uno de los polisacáridos capsulares tiene un nivel de ácido siálico de 60 % a 100 %.

A su vez, las nuevas Reivindicaciones 2 a 7 definen los rangos específicos para la cantidad del ácido siálico, el peso molecular de la proteína capsular y del conjugado, así como el grado de acetilación y se eliminaron las expresiones consideradas ambiguas a lo largo del Capítulo Reivindicatorio Modificado. Así mismo, la Reivindicación 20 (antigua Reivindicación 55) se modificó de modo que ahora reclama composición comprende una concentración de 5 µg/ml a 50 µg/ml. En consecuencia, la presente invención se encuentra plenamente definida de por sus características técnicas esenciales, todas ellas plenamente soportadas en el Capítulo Descriptivo, por lo que considero completamente superadas las objeciones al respecto.

ii) De otro lado, con respecto a los serotipos VI, VII, VIII y IX reivindicados en la presente invención, me permito señalar que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. En este sentido no debería existir obligación alguna de limitar el alcance de la materia reclamada únicamente a, por ejemplo, la materia estrictamente ejemplificada, pues esta medida reduciría de manera injusta el concepto inventivo al que el inventor tiene derecho. Asimismo, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención.

Además, no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todos y cada uno de los compuestos que se encuentran dentro del alcance de la invención, o que las reivindicaciones sólo pueden reclamar lo ilustrado en los ejemplos, ya que lo fundamental es que el Capítulo Descriptivo proporcione la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducir la invención, sin tener que acudir a experimentación adicional excesiva. Además, vale la pena recordar que la función de los Ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. De hecho, reclamar estrictamente aquello ejemplificado en el Capítulo Descriptivo limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos ilustrados en los ejemplos deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados.

En este sentido, los Ejemplos 1 al 4 del Capítulo Descriptivo presentan suficiente información acerca de la preparación de los conjugados inmunogénicos reclamados en la presente invención como para que una persona medianamente versada en la materia pueda reproducirlos incluso para los serotipos VI, VII, VIII y IX. Lo mismo puede decirse de los Ejemplos 5 al 13 en donde se demuestra la actividad biológica de los conjugados y de los ejemplos 14 a 16 en donde se demuestra la posibilidad de preparar composiciones estables de los mismos.

iii) Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC), permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Despacho señala que el único concepto inventivo común en la presente invención es un conjugado inmunogénico entre un polisacárido GBS de un estreptococo y una proteína portadora el cual, ya se encuentra divulgado en el documento WO2014053607 que enseña una composición inmunogénica que comprende uno o más polisacáridos GBS conjugados a uno o más antígenos seleccionados de a) un antígeno celular de toxina pertusis, b) u antígeno de toxoide tetánico, c) una toxina de difteria y d) un antígeno de virus de polio inactivado (Pág. 1, Resumen).

En particular, el Despacho argumenta que las Reivindicaciones comprenden quince (15) grupos inventivos a saber:

1. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo Ia y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
2. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de streptococo grupo B (GBS) del serotipo Ib y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
3. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo II y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
4. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo III y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
5. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo IV y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
6. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo V y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 29, 35, 37 a 63 y 85 a 122);
7. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo Ia y una proteína portadora toxoide tetánico (TT), método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 10, 12 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
8. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo Ib y una proteína portadora toxoide tetánico (TT), método

- para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 10, 12 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
9. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo II y una proteína portadora CMR197, método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 10, 12 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
 10. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo III y una proteína portadora toxoide tetánico (TT), método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 10, 12 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
 11. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo IV y una proteína portadora toxoide tetánico (TT), método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 10, 12 a 29, 37 a 63 y 85 a 122);
 12. Conjugado que comprende un polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) del serotipo V y una proteína portadora toxoide tetánico (TT), método para aislar el polisacárido capsular, composición inmunogénica que comprende el conjugado y método para obtener el conjugado (Reivindicaciones 1 a 10, 12 a 29, 35, 37 a 63 y 85 a 122);
 13. Composición inmunogénica que comprende conjugados proteína polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) de los serotipos Ia, Ib, III y IV y una proteína portadora toxoide tetánico (TT) (Reivindicaciones 30, 31, 33, 34 y 36);
 14. Composición inmunogénica que comprende conjugados proteína polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) de los serotipos Ia, Ib, III y V y una proteína portadora toxoide tetánico (TT) (Reivindicaciones 30 y 32 a 36);
 15. Composición inmunogénica que comprende conjugados proteína polisacárido capsular de estreptococo grupo B (GBS) de los serotipos Ia, Ib, III, IV y V y una proteína portadora toxoide tetánico (TT) (Reivindicaciones 33 a 36).

En consecuencia, el Despacho sugiere limitar las reivindicaciones a un solo concepto inventivo o presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias.

b- En relación con la supuesta falta de unidad de invención señalada por el Despacho, de acuerdo con las limitaciones realizadas al Capítulo Reivindicatorio

Modificado me permito realizar las siguientes aclaraciones respecto a la unidad de invención de la presente solicitud.

El requisito de unidad de invención se cumple siempre que entre las invenciones reivindicadas exista un único concepto común inventivo que las agrupe, que está relacionado con el problema técnico y la solución que la invención propone a dicho problema. En particular, la materia reclamada en la Reivindicación 1 del Capítulo Descriptivo Modificado corresponde a un una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido, tal como se ha definido anteriormente, por lo tanto, el concepto inventivo de la materia reclamada recae en características estructurales comunes sobre todas las composiciones de los conjugados reclamadas en función de su actividad capaz de inducir una respuesta inmunitaria en sujetos contra GBS en sujetos usando las composiciones descritas en la presente invención, de tal manera que una estructura común proporciona un efecto técnico común.

Así, el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado es claro y conciso y corresponde a un único concepto inventivo, por lo cual considero completamente superadas las objeciones del Despacho al respecto.

4. a- El Despacho establece que la presente invención carece de novedad a la luz de la patente WO2014053612 (D1). En particular, el Despacho argumenta que D1 divulga conjugados que comprenden un polisacárido capsular del serotipo **Ia** de *Streptococcus agalactiae* y la proteína CRM197 (Pág. 23, Figura 8) y comprenden diferentes contenidos de ácido siálico que oscilaban entre un 100 % y <5 % (Pág. 26, Líneas 25 y 26).

Adicionalmente, D1 menciona composiciones de conjugados de los respectivos polisacáridos con CRM₁₉₇ que comprenden diferentes contenidos de ácido siálico (SA) partiendo del 100% hasta un 0% (lo que equivale a una concentración de entre 0 mM de SA por 1 mM de polisacárido hasta 1 mM de SA por 1 mM de polisacárido) formulados con Alum (Pág. 27, Líneas 11-13) en donde las relaciones molares entre la proteína CRM₁₉₇ y el polisacárido capsular del grupo V (PSV) oscilan entre 1 mM de PSV por cada 1 mM de proteína hasta 1 mM PSV por cada 4 mM de proteína (lo que equivale a un peso molecular para el conjugado que oscila de entre 208 kDa a 1259 KDa) (Pág. 29).

Además, el polisacárido capsular está presente en una cantidad de 1 µg a 30 µg (Pág. 34, Reiv. 3), y una relación 1:1 entre polisacáridos (Pág. 34, Rev. 9), y tiene un peso molecular en el rango de 150-300 KDa (Pág. 35, Rev. 17); en cuanto a la proteína portadora, esta puede comprender también toxoide tetánico (TT) (Pág. 35, Reiv. 15), en una relación entre proteína portadora y polisacárido entre 4:1 hasta 1:1 (Pág. 35, Reiv.18).

Las composiciones descritas en D1 pueden comprender un portador farmacéuticamente aceptable, el cual incluye proteínas, polisacáridos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, aminoácidos poliméricos, aminoácidos copoliméricos, sacarosa, trehalosa, lactosa y agregados de lípidos; también puede comprender diluentes, tales como agua, soluciones salinas, glicerol y/o sustancias auxiliares del tipo: agentes humectantes o emulsificantes, reguladores del pH, solución salina de amortiguador fosfato entre otros (Pág. 11, líneas 7-16).

D1 también menciona que, preferentemente el sacárido capsular esta sustancialmente no O-acetilado en los residuos de ácido siálico, para esto se purifica mediante a extracción con una base (Pág. 3, líneas 24 y 25).

D1 divulga métodos para preparar un polisacárido capsular GBS (Pág. 3, Líneas 32-34) del serotipo Ia de *Streptococcus agalactiae* (Pág. 23, Figura 8) que comprenden en una modalidad preferida, tratar el sacárido capsular con 1 M de ácido acético 81 °C +/- 3 °C por 2h (Pág. 3, Líneas 32-34).

Finalmente, D1 menciona que los métodos conocidos pueden comprender: extracción, centrifugación, filtración, tratamientos con ADNasa/ARNasa, tratamiento con proteasas, concentración, cromatografías de exclusión de tamaño, ultrafiltración, tratamiento de las células GBS con la enzima mutanolisina que rompe las paredes celulares bacterianas para liberar los componentes de la pares o procesos alternativos que comprenden la extracción con etanol, etanol/CaCk, precipitación con CTAB y re-solubilización (Pág. 5, líneas 6-15).

b- i) En respuesta a las objeciones del Examinador, me permito resaltar que se ha limitado drásticamente el Capítulo Reivindicatorio como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde ahora se define una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido, en donde los conjugados comprenden polisacáridos capsulares de *streptococos* grupo B (GBS) serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V, y en donde al menos uno de los polisacáridos capsulares tiene un nivel de ácido siálico de 60 % a 100 %.

ii) En cuanto a D1, me permito resaltar que este documento divulga composiciones que comprenden un polisacárido capsular de GBS conjugado a una proteína capsular serotipos Ia, Ib, III, V y II. Por lo tanto, las composiciones divulgadas en D1 no comprenden un polisacárido del serotipo **IV** como si se reclama en las composiciones de la presente invención. En este sentido es importante mencionar que de acuerdo a la Guía de la SIC *si el objeto de una solicitud consiste en una composición “Y” que contiene los*

componentes A + B + C se compara con una composición del estado de la técnica “X” que contiene A + B, el examinador concluirá que la reivindicación sí es nueva¹.

Adicionalmente, y sin perjuicio de lo anterior, me permito señalar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el MAP exige que el arte previo debe divulgar **explícitamente todas y cada una de las características** de la invención.² Adicionalmente, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la “*divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda utilizar esa información para ejecutar o explotar la invención*”.³ En el presente caso, el documento citado no divulga todas las características técnicas esenciales de las composiciones inmunogénicas aquí reclamadas, en particular, composiciones que comprenden el polisacárido del serotipo **IV**, por lo que su novedad debe ser reconocida.

3. a- El Despacho considera que la Reivindicación 20 no cumple con el requisito de nivel inventivo a la luz de las patentes WO2014053612 (D1) y US20130295132 (D2).

El Despacho establece que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 20 porque divulga métodos para preparar un polisacárido capsular GBS (Pág. 3, Líneas 32-34]) del serotipo Ia de *Streptococcus agalactiae* (Pág. 23, Figura 8) que comprenden en una modalidad preferida, tratar el sacárido capsular con 1 M de ácido acético a 81 °C +/- 3 °C por 2 h (Pág. 3, Líneas 32-34).

El Despacho considera además que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 20 y el método divulgado en D1 consiste en que el reactivo orgánico es un compuesto hidroxilamina derivatizado. Para el Despacho, dicha diferencia no otorga un efecto técnico asociado a un paso de tratamiento de un sacárido capsular con un compuesto derivado de hidroxilamina, en razón a que, de acuerdo con la descripción, el proceso para el aislamiento del polisacárido se da mediante un tratamiento con NaOH y no con un derivado de hidroxilamina (Pág. 98). El tratamiento con un derivado de hidroxilamina está asociado a un método para la producción de un conjugado de polisacárido capsular del grupo B (GBS) y una proteína portadora CMR₁₉₇ o toxoide tetánico (TT) y de acuerdo con el capítulo descriptivo está precedida por una oxidación previa del ácido siálico del polisacárido para generar la producción de grupos aldehído y permitir así la activación del polisacárido (Pág. 98-131). Por lo tanto, el Despacho formula el problema técnico que pretende resolver la presente invención de la siguiente manera: “¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el desarrollar un método alternativo?”.

¹ Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad. Sección 3.1.1. 2014.

² Comunidad Andina de Naciones, 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 Despacho afirma que para preparar un conjugado de sacárido capsular de *S. agalactiae* y una molécula portadora que comprende los pasos de: (Pág. 1, Párr. [0012]) (a) oxidar un sacárido capsular de *S. agalactiae* para introducir grupos aldehído en al menos un ácido siálico terminal, en donde la reacción se da típicamente con una sal de periodato, como periodato de sodio o potasio (Pág. 3, Párr. [0041]), (b) someter el grupo aldehído a una aminación reductiva con amonio o una amina primaria (hidroxilamina) para generar una amina unida a un -CH₂- (Pág. 1, Párr. [0012]), (c) hacer reaccionar el sacárido activado con una molécula portadora dando lugar al conjugado (Pág. 1, Párr. [0012]) y terminar la reacción adicionado el agente reductor como un cianoborohidruro (Pág. 3, Párr. [0048]), ya había sido divulgado en D2.

En particular, D2 divulga que la aminación reductiva permite unir un portador al polisacárido por medio de un conector o de manera directa y como esta técnica estándar usada en química orgánica puede ser desarrollada empleando cualquier sal de amonio, como por ejemplo; cloruro de amonio en combinación con un agente reductor como cianoborohidruros (Pág. 3, Párrs. [0047- 48]). Adicionalmente, D2 divulga que la aminación reductiva ocurre generalmente en un solvente polar prótico como agua o alcohol (Pág. 4, Par. [0050]). Además, que las composiciones en forma acuosa o liofilizadas que comprenden los polisacáridos capsulares GBS conjugados a las proteínas portadoras y tienen como agente estabilizador manitol, sacarosa o trehalosa a concentraciones entre 1 mg/ml hasta 30 mg/ml (Pág. 6, Párr. [0115]), tensoactivos como (polisorbatos) por ejemplo *Tween 80* y detergentes presentes a bajas concentraciones < 0.01 %, sales de sodio como cloruro de sodio, amortiguador fosfato (Pág. 124, Párrs. [0124-0127]) y adyuvantes como sales de aluminio o hidroxifosfato de aluminio AlPO₄, en una relación molar entre 0,84 y 0,92 (Pág. 124, Párrs. [0130-0131]).

Así, para el Despacho, una persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir un derivado de hidroxilamina como el documento D2 en un método como el del documento D1, llegando así de manera obvia al objeto reclamado por la Reivindicación 20 de la presente solicitud.

Adicionalmente, las Reivindicaciones 21 a 28, 41 a 63 y 85 a 122 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 20, en consecuencia, se considera que la presente invención carece de nivel inventivo.

b- En primer lugar, me permito nuevamente mencionar las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto como se menciona en el primer punto del presente memorial, en donde en particular se eliminaron las

Reivindicación 20 a 29. En vista de que se eliminó la Reivindicación 20, considero respetuosamente que se han superado las objeciones de nivel inventivo.

4. Finalmente, me permito informar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, Estados Unidos y Rusia.

Si bien es cierto que 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, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un segundo examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho 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;
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de examen adicional.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido, en donde los conjugados comprenden polisacáridos capsulares de *estreptococos* grupo B (GBS) serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V, y en donde al menos uno de los polisacáridos capsulares tiene un nivel de ácido siálico de 60% a 100%.
2. La composición inmunogénica la Reivindicación 1, en donde los polisacáridos capsulares GBS tienen 0,6 a 0,95 mM de ácido siálico por mM de polisacárido.
3. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el polisacárido capsular GBS tiene un peso molecular de 5 kDa a 1.000 kDa.
4. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el peso molecular del conjugado es de 300 kDa a 20.000 kDa.
5. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el polisacárido capsular tiene una O-acetilación de 0 % a 40 %.
6. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el polisacárido capsular tiene una O-acetilación menor de 1.0 % a 5 %.
7. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el polisacárido capsular tiene al menos 0,1 a 0,4 mM de O-acetato por mM de unidad de repetición de sacáridos.
8. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde la proteína en cada conjugado es CRM₁₉₇ o toxoide tetánico.
9. El conjugado inmunógeno de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde la proteína en cada conjugado es CRM₁₉₇.
10. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde la composición también comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable, un amortiguador de pH, un estabilizante, un adyuvante, un crioprotector, una sal, un catión divalente, un detergente no

iónico, un inhibidor de oxidación de radicales libres, un vehículo farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de estos.

11. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en donde la composición también comprende un amortiguador de pH.

12. La composición inmunogénica de la Reivindicación 11, en donde el amortiguador de pH se selecciona del grupo que consiste de HEPES, PIPES, MES, Tris (trimetamina), fosfato, acetato, borato, citrato, glicina, histidina y succinato.

13. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en donde la composición también comprende un tensioactivo.

14. La composición inmunogénica de la Reivindicación 13, en donde el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán, polisorbato 80, polisorbato 60, polisorbato 40, polisorbato 20 y alquiléteres de polioxietileno.

15. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en donde la composición también comprende un excipiente.

16. La composición inmunogénica de la Reivindicación 15, en donde el excipiente se selecciona del grupo que consiste en almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, estaquiosa, melecitosa, dextrano, manitol, lactitol, palatinita, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, glicina, arginina, lisina, cloruro de sodio (NaCl), leche descremada seca, glicerol, propilenglicol, agua y etanol.

17. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en donde la composición también comprende un adyuvante.

18. La composición inmunogénica de la Reivindicación 17, en donde el adyuvante es un adyuvante a base de aluminio o QS-21.

19. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en donde la composición comprende un amortiguador de pH, un tensioactivo, un excipiente, y de manera opcional, un adyuvante, en donde la composición se amortigua a un pH de de 6,0 a de 7,0.

20. La composición inmunogénica de la Reivindicación 19, en donde la composición comprende una concentración de 5 µg/ml a 50 µg/ml.
21. La composición inmunogénica de la Reivindicación 19, en donde la composición se liofiliza, opcionalmente en presencia de al menos un excipiente.
22. La composición inmunogénica de la Reivindicación 21, en donde al menos un excipiente se selecciona del grupo que consiste en almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, trehalosa, rafinosa, estaquiosa, melecitosa, dextrano, manitol, lactitol, palatinita, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, glicina, arginina, lisina, cloruro de sodio (NaCl), leche descremada seca, glicerol, propilenglicol, agua y etanol.
23. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde al menos un excipiente es sacarosa.
24. La composición inmunogénica de la Reivindicación 21, en donde la composición comprende un excipiente adicional.
25. La composición inmunogénica de la Reivindicación 24, en donde el excipiente adicional es manitol o glicina.
26. Una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido, en donde los conjugados comprenden polisacáridos capsulares de *streptococo* grupo B (GBS) serotipo IV y al menos cinco serotipos adicionales seleccionados del grupo que consiste en Ia, Ib, II, III, V, VI, VII, VIII y IX.
27. Una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido que comprenden al menos seis serotipos de polisacárido capsular de GBS seleccionados del grupo que consiste en Ia, Ib, II, III, V, VI, VII, VIII y IX.
28. Una composición inmunogénica de la Reivindicación 27, en donde la composición comprende polisacáridos capsulares de GBS serotipo V.
29. La composición inmunogénica de la Reivindicación 28, en donde la composición no tienen interferencia inmune.

30. Una composición inmunogénica de la Reivindicación 26 o 27, en donde la proteína es CRM₁₉₇ o tétano toxoide.

31. Una composición inmunogénica de la Reivindicación 30, en donde la proteína es CRM₁₉₇.

32. Una composición inmunogénica que comprende seis conjugados proteína-polisacárido distintos, en donde:

- (i) el polisacárido en cada uno de los seis conjugados es un polisacárido capsular seleccionado del grupo que consiste de *streptococcus* grupo B (GBS) serotipos Ia, Ib, II, III, IV, y 5;
- (ii) la proteína en cada conjugado es CRM₁₉₇; y
- (iii) el polisacárido capsular es cada conjugado tiene niveles de ácido sialico mayores que el 60 %.
