

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0003291

Solicitud de Patente de Invención titulada: “UN PROCESO PARA LA CONJUGACIÓN DE OLIGOSACÁRIDOS SINTÉTICOS QUE MIMETIZAN LA COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS POLISACARIDOS NATURALES DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* Y *HAEMOPHILUS INFLUENZA* A PROTEÍNAS PORTADORAS Y CONJUGADOS OLIGOSACÁRIDO-PROTEÍNA SINTÉTICOS OBTENIDOS A PARTIR DEL MISMO”

**Solicitante: MSD WELLCOME TRUST HILLEMAN
LABORATORIES PVT. LTD.**

Nuestra Ref.: P2017/000054

RESPUESTA AL OFICIO No. 15379, NOTIFICADO EL 18 DE DICIEMBRE DE
2018
(SEGUNDO EXAMEN DE FONDO)

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 legal 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 Modificado presentado junto con mi respuesta al primer examen de fondo el 12 de octubre de 2018. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 6, 9 a 11, 14 y 19;
- en la Reivindicación 1 se elimina la expresión “*al menos*” del enlazador amino terminal, se definen los agentes sulfhidrilantes de acuerdo con la

antigua Reivindicación 5 y con la página 10 del Capítulo Descriptivo y se limita la extensión de los oligosacáridos sintéticos;

- se elimina la expresión “*al menos*” de las Reivindicaciones 2 y 5;
- las nuevas Reivindicaciones 6 a 14 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 7, 8, 12, 13, 15 a 18 y 20 respectivamente;
- las dependencias se adecuaron teniendo en cuenta las Reivindicaciones eliminadas y las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al 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 inicial. Por el contrario, estas corresponden a una limitación de la materia inicialmente reclamada.

2. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones en relación con la claridad y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- la expresión “*al menos*” en las Reivindicaciones 1, 2, 5 y 11 no permite entender el alcance de la invención;
- las Reivindicaciones 9, 10, 14 y 19 no son claras porque los rendimientos de conjugación, el título de anticuerpos totales altos y alta inmunogenicidad y alta antigenicidad no son características técnicas del método, sino resultados a alcanzar;
- la Reivindicación 13 no es clara porque caracteriza un compuesto por el proceso de preparación, lo cual no es permitido. Se sugiere caracterizar a través de su fórmula estructural.

3. b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 de la presente solicitud, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 6, 9 a 11, 14 y 19 con lo cual considero completamente superadas las objeciones del Examinador en relación con dichas reivindicaciones.

ii) De otra parte, con respecto al término “*al menos*” en las Reivindicaciones 1, 2 y 5 me permito nuevamente llamar la atención del Examinador al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde la expresión “*al menos*” fue eliminada de las Reivindicaciones 2 y 5, por lo que considero superada dicha objeción.

Ahora bien, en cuanto a la Reivindicación 1, me permito señalar que dicha expresión fue eliminada por completo de la etapa (a), que ahora comprende hacer reaccionar un oligosacárido sintético que tiene un enlazador amino terminal con un agente sulfhidrilante seleccionado del grupo que consiste de N-acetilhomocisteína, tiolactona, homosisteína tiolactona, ácido tioacético y N-succinimidil-S-acetyltioacetato (SATA) para obtener un oligosacárido sintético activado, en donde dicho oligosacárido sintético teniendo un enlazador amino terminal es un trímero a hexadecámero lo que tiene sustento en la página 10 del Capítulo Descriptivo.

De esta manera, el oligosacárido y el agente sulfhidrilante fueron completamente definidos, de tal manera que la persona medianamente versada en la materia podría entender y definir el alcance de la presente invención. En particular, es del entendimiento general de la persona medianamente versada en la materia que la extensión de un oligosacárido normalmente comprende cadenas cortas formadas por entre 2 y 20 unidades de monosacáridos enlazadas covalentemente través de un enlace glicosídico.

Adicionalmente, la presente invención ha demostrado que el tetrámero MenC y el octámero MeC han sido usados para la reacción de conjugación con la misma conjugación química a través del enlazador unido a oligómeros de diferentes longitudes. Más aún, los inventores han realizado exitosamente la reacción de conjugación con tetrámeros, hexámeros, octámeros o decámeros usando la misma química empleada en la presente invención¹. Es decir, la extensión del oligosacárido no debería ser un problema para la persona medianamente versada en la materia, ya que la conjugación de oligosacáridos sintéticos (trímero, tetrámero, octámero, hexadecámero o cualquier otra longitud) con la proteína portadora se realiza a través de la molécula enlazadora incorporada introducida en el oligo durante la síntesis, por lo que la reacción de conjugación sigue siendo la misma en la cual se usa el grupo NH₂ en el extremo reductor de la molécula de oligo y no involucra al oligosacárido en absoluto.

No obstante, el término “*al menos*” se mantuvo en la etapa (b) de la Reivindicación 1, ya que este es completamente claro por cuanto la proteína portadora debe reaccionar con un mínimo de 1 un reticulador o entrecruzante hetero bifuncional alifático, estableciendo de ese modo que las reacciones con más de un reticulador hetero bifuncional también están incluidas en el alcance de la Reivindicación 1. Por lo tanto, en este caso particular el término objetado no afecta el entendimiento del alcance de la presente invención. Lo anterior aplica para el término objetado en la etapa (c) Reivindicación 5 en donde el

¹ A modular synthetic route to size-defined immunogenic *Haemophilus influenzae* b antigens is key to the identification of an octasaccharide lead vaccine candidate. Chem. Sci., 2018, 9, 1279.

oligosacárido sulfhidrilado de la etapa (b) reacciona con un mínimo de un nucleófilo para obtener un oligosacárido sintético activado, siendo así una expresión completamente clara y que hace referencia a las condiciones mínimas que debe tener la invención reclamada en dicha modalidad para ser funcional.

iii) Con respecto a las Reivindicación 13, me permito nuevamente señalar que dicha reivindicación reclama un conjugado a partir de la relación OS/PR en porcentaje peso a peso, que corresponde a las características estructurales del conjugado de la presente invención, por lo tanto, aunque dicha reivindicación sea dependiente de la Reivindicación 1, incluye las características estructurales del producto reclamado. De hecho, de acuerdo con la Guía para Examen y Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad una reivindicación de producto puede ser definida en términos de un proceso cuando (a) son nuevos e inventivos, y (b) cuando no se pueden definir por sus características estructurales². En este caso, la Reivindicación satisface ambas condiciones ya que (i) no se ha encontrado ningún arte previo que afecte a la novedad y a la actividad inventiva del conjugado resultante, y (ii) el producto resultante no puede definirse por sus características estructurales. De hecho, la única característica estructural que se puede definir a partir del conjugado es la relación OS/PR mencionada en la Reivindicación 13, que está en el rango de 0,17 a 0,5 p/p.

Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Examinador sobre la claridad de la presente invención han sido resueltas de tal forma que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requerimientos del Art. 30 de la Decisión 486.

4. a- El Examinador sugiere incluir en el Título el nombre las cepas *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*, las cuales son necesarias para definir la invención.

b- En respuesta y siguiendo las amables sugerencias del Examinador me permito modificar el título de la siguiente manera:

“UN PROCESO PARA LA CONJUGACIÓN DE OLIGOSACÁRIDOS SINTÉTICOS QUE MIMETIZAN LA COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LOS POLISACARIDOS NATURALES DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* Y *HAEMOPHILUS INFLUENZA* A PROTEÍNAS PORTADORAS Y CONJUGADOS OLIGOSACÁRIDO-PROTEÍNA SINTÉTICOS OBTENIDOS A PARTIR DEL MISMO”

² Guía para examen y solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad, 2014. Sección 2.6.5.10

5. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un tercer 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 por 4 reivindicaciones adicionales.
 Recibo de pago por concepto de tercer examen de fondo.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Segundo Examen de Fondo)

1. Un proceso de conjugación para obtener conjugados sintéticos de oligosacáridos-proteínas que comprenden las etapas de:

(a) hacer reaccionar un oligosacárido sintético que tiene un enlazador amino terminal con un agente sulfhidrilante seleccionado del grupo que consiste de N-acetilhomocisteína, thiolactona, homosisteína tiolactona, ácido tioacético y N-succinimidil-S-acetyltioacetato (SATA) para obtener un oligosacárido sintético activado, en donde dicho oligosacárido sintético teniendo un enlazador amino terminal es un trímero a hexadecamero;

(b) hacer reaccionar una proteína portadora con al menos un reticulador o entrecruzante hetero bifuncional alifático para obtener una proteína portadora activada que tiene el grupo funcional maleimida reactivo;

(c) llevar a cabo una reacción de conjugación de dicho oligosacárido sintético activado de la etapa (a) con dicha proteína portadora activada de la etapa (b) para obtener un conjugado sintético de oligosacárido-proteína (OS-PR) que tiene un enlace de tioéter;

en donde

dicho oligosacárido sintético de la etapa (a) imita la composición química de los polisacáridos naturales de bacterias gram negativas seleccionadas de *Neisseria meningitidis*, y *Haemophilus influenzae*;

dicha etapa de llevar a cabo la reacción de conjugación se completa en 14 horas a 22 horas; y

dicho conjugado OS-PR está en una forma purificada, con lo que se obtienen conjugados OS-PR para la preparación de conjugados sintéticos basados en oligosacáridos para usar en vacunas o como herramientas de diagnóstico.

2. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en el que dicho oligosacárido sintético comprende:

- un enlazador amino terminal incorporado,
- cuatro a ocho unidades monoméricas de repetición de polisacáridos.

3. El proceso de la conjugación según la Reivindicación 2 en el que dicha *Neisseria meningitidis* comprende los serogrupos A, C, Y, W135, X y dicha *Haemophilus influenzae* comprende el tipo b.

4. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en el que dicha proteína portadora se obtiene a partir de bacterias gram positivas seleccionadas de *Clostridium tetani* (toxóide del tétanos), *Corynebacterium diphtheriae* (CRM197) o versiones recombinantes de los mismos.
5. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en el que dicho oligosacárido sintético activado se obtiene mediante las etapas de:
 - (a) hacer reaccionar dicho oligosacárido sintético que tiene un enlazador amino terminal con un agente sulfhidrilante a condiciones predeterminadas para obtener el oligosacárido sulfhidrilado;
 - (b) someter dicho oligosacárido sulfhidrilado de la etapa (a) a cromatografía de filtración de gel para remover el agente sulfhidrilante sin reaccionar;
 - (c) hacer reaccionar dicho oligosacárido sulfhidrilado obtenido en la etapa (b) con al menos un nucleófilo para obtener dicho oligosacárido sintético activado recuperando dicho oligosacárido sintético activado con un rendimiento en el rango de 40% a 90%;
en donde dichas condiciones predeterminadas son la adición de un exceso molar de 2-5X, de dicho agente sulfhidrilante a un pH de 6,0-8,0.
6. El proceso de conjugación según la Reivindicación 5 en el que dicho nucleófilo es un agente reductor que facilita la conversión del grupo sulfhidrilo al grupo tiol reactivo.
7. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en el que dicho reticulador hetero bifuncional alifático es un reticulador químico para generar el grupo funcional de maleimida reactivo.
8. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en el que dicho proceso se lleva a cabo en ausencia de purga de nitrógeno.
9. El conjugado OS-PR sintético según la Reivindicación 1 en donde dicho conjugado tiene una relación OS/PR en el rango de 0.17 a 0.5 (p/p).
10. El proceso de conjugación acuerdo con la Reivindicación 5 en donde dichas condiciones predeterminadas son la adición de un exceso molar de 2.5 veces de dicho agente sulfhidrilante a un pH de 7.5.
11. El proceso de conjugación de acuerdo con la Reivindicación 1 en donde dicho agente sulfhidrilante es N-succinimidil S-acetiltioacetato (SATA).

12. El proceso de conjugación según la Reivindicación 6 en donde dicho agente reductor es hidrocloreuro de hidroxilamina.
13. El proceso de conjugación según la Reivindicación 7 en donde dicho reticulador heterobifuncional alifático es éster de N-(beta-maleimidopropiloxi)succinamida (BMPS).
14. Los conjugados sintéticos OS-PR según la Reivindicación 9 en donde dichos conjugados tienen una relación OS/PR en el rango de 0,2 a 0,4 (p/p).
