

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer 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 al menos un enlazador amino terminal con un reactivo que tiene al menos un grupo funcional tiol reactivo para obtener un oligosacárido sintético activado;

(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:

- al menos 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 al menos un enlazador amino terminal con al menos 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 donde dicho agente sulfhidrilante es un agente químico sulfhidrilante para facilitar la conversión del enlazador amino terminal al grupo sulfhidrilo.

7. 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.

8. 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.

9. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en donde dicho rendimiento de conjugados OS-PR están en el rango de 21% a 48% para los conjugados meningococales seleccionados de MenX, MenC, MenW135 y MenY; y en el rango de 45% a 65% para los conjugados Hib.

10. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en donde dicho proceso resulta en títulos de anticuerpos IgG totales más altos y en títulos de SBA en la dosis de 1µg.

11. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en donde dicho conjugado de OS-PR muestra alta inmunogenicidad y antigenicidad, en donde

- dicha alta inmunogenicidad es mostrada por títulos de IgG totales que se encuentran en el rango de 4 a 18 veces mayores que los títulos de pre-immunización para los conjugados de oligosacáridos del serogrupo C; y

- dicha alta antigenicidad es mostrada por títulos SBA en el rango de al menos 4 veces mayores que los títulos de SBA de pre-immunización para los conjugados de oligosacáridos del serogrupo C.

12. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en el que dicho proceso se lleva a cabo en ausencia de purga de nitrógeno.

13. 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).
14. El proceso de conjugación según la Reivindicación 1 en donde dicha alta inmunogenicidad y alta antigenicidad es mostrada por títulos de IgG totales y títulos de SBA para conjugados de oligómero MenX-TT en el rango de 4 veces mayores que el control negativo (vehículo) y hasta 45 veces más altos en términos de IgG total y títulos de SBA hasta 350 veces más alto que el control negativo (vehículo).
15. 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.
16. El proceso de conjugación de acuerdo con la Reivindicación 6 en donde dicho agente sulfhidrilante es N-succinimidil S-acetiltioacetato (SATA).
17. El proceso de conjugación según la Reivindicación 7 en donde dicho agente reductor es hidrocloreuro de hidroxilamina.
18. El proceso de conjugación según la Reivindicación 8 en donde dicho reticulador heterobifuncional alifático es éster de N-(beta-maleimidopropiloxi)succinamida (BMPS).
19. El proceso de conjugación según la Reivindicación 9 en donde dicho rendimiento de conjugados OS-PR para los conjugados meningococales está en el rango de 25% a 30% y en el rango de 50% a 60% para los conjugados Hib.
20. Los conjugados sintéticos OS-PR según la Reivindicación 13 en donde dichos conjugados tienen una relación OS/PR en el rango de 0,2 a 0,4 (p/p).

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 A PROTEÍNAS PORTADORAS Y CONJUGADOS OLIGOSACÁRIDO-PROTEÍNA OBTENIDOS A PARTIR DEL MISMO”

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

Nuestra Ref.: P2017/000054

RESPUESTA AL OFICIO No. 8717, NOTIFICADO EL 18 DE JULIO DE 2018
(PRIMER 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 originalmente presentado. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las Reivindicaciones 9 y 14;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 14 a 20 que tienen soporte en las antiguas Reivindicaciones 12, 5, 7, 9, 10 y 15 respectivamente;
- se elimina el término “mejorado” a lo largo de todo el Capítulo Reivindicatorio;
- en la nueva Reivindicación 1 se incluye la definición de los oligosacáridos, lo que tiene soporte en la antigua Reivindicación 2;
- en la nueva Reivindicación 2 se elimina la definición de los oligosacáridos;
- en la Reivindicación 5 se incluye el término “sintético” y se cambia la sigla “SATA” por agente sulfhidrilante con soporte en la antigua Reivindicación 6. Además se incluye el rango del rendimiento de recuperación de acuerdo con la antigua Reivindicación 9;
- en la nueva Reivindicación 6 se elimina la sigla SATA;

- en la nueva Reivindicación 7 se cambia la frase “*se selecciona entre un grupo de agentes reductores, preferiblemente hidrocloruro de hidroxilamina*” por “*un agente reductor*”;
- en la nueva Reivindicación 10 se eliminan los rangos preferidos, los cuales fueron incluidos en la nueva Reivindicación 19;
- en la nueva Reivindicación 11 se incluye la frase “*donde dicho conjugado de OS-PR muestra alta inmunogenicidad y antigenicidad*”;
- en la nueva Reivindicación 12 se elimina la frase “*utiliza los reactivos para los que se requieren habilidades específicas de manejo, con lo que el proceso es conveniente y rentable*”;
- la nueva Reivindicación 13 se hace dependiente de la Reivindicación 1 y se elimina el intervalo preferido que es incluido en la nueva Reivindicación 20.

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 Reivindicaciones 1, 2, 5 a 8 y 10 a 15 no son claras porque las expresiones “*al menos*” y “*preferiblemente*” no permiten entender el alcance de la invención;
- la Reivindicación 2 define el oligosacárido por la frase “*porque imita los polisacáridos naturales de bacterias Gram negativas*” que corresponde a un resultado a alcanzar;
- la Reivindicación 3 define el método en términos de serotipo de bacteria, lo que no corresponde a características técnicas de un proceso;
- las Reivindicaciones 9 a 12 caracterizan el método por el porcentaje de recuperación, de rendimiento o resultado alto de títulos, lo que corresponde a resultados a alcanzar;
- las Reivindicaciones 14 y 15 definen el producto por su proceso de obtención y por resultados a alcanzar, lo que no es aceptable, ya que dichos productos pueden ser definidos en términos estructurales.

b- i) En primer lugar, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo mencioné brevemente en el punto 1 del presente escrito, en el cual se eliminaron las Reivindicaciones 9 y 14, así como los términos “*preferiblemente*” y “*mejorado*”, y la frase “*utiliza los reactivos para los que se requieren habilidades específicas de manejo, con lo*

que el proceso es conveniente y rentable” con lo cual considero completamente superadas las objeciones del Examinador en relación con dichas reivindicaciones y expresiones.

ii) Ahora bien, en cuanto al término “*al menos*” en las nuevas Reivindicaciones 1, 2, 5 y 11, difiero respetuosamente de la opinión del Examinador, debido a que el inventor tiene derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. En este caso, la persona medianamente versada en la materia puede comprender perfectamente que la expresión “*al menos*” se refieren a un requisito mínimo de elementos que las reivindicaciones deben comprender para reproducir la invención. Asimismo, una persona medianamente versada en la materia entiende que la expresión “*al menos*” en dichas reivindicaciones corresponde a los requerimientos mínimos en términos de estructura de los oligosacáridos sintéticos, y de los reactivos, como por ejemplo que tenga un enlazador amino terminal incorporado o un grupo funcional tiol reactivo (Reivindicaciones 1, 2 y 5). Finalmente, en la Reivindicación 11, la expresión objetada significa que los conjugados de la invención muestran una antigenicidad por títulos SBA que son por lo menos 4 veces mayores que los títulos de SBA de pre-inmunización para los conjugados de oligosacáridos del serogrupo C, siendo así una expresión completamente clara y que hace referencia a las condiciones mínimas que debe tener la invención reclamada en dicha modalidad.

iii) En cuanto a la expresión “*porque imita los polisacáridos naturales de bacterias Gram negativas*” respetuosamente difiero de la opinión del Examinador. Los polisacáridos bacterianos son las cadenas más largas de unidades monoméricas de azúcar, unidas entre sí por un enlace covalente. Los oligómeros se refieren a los pequeños fragmentos de estos polisacáridos bacterianos. Estos oligómeros también se pueden preparar sintéticamente, e imitan la composición química exacta de la unidad de monómero de polisacárido bacteriano que se confirma por RMN para la estructura química que se espera, los inmunoensayos de inhibición para la antigenicidad específica de serogrupos probados con suero producido contra polisacáridos bacterianos, y la inmunización animal para la generación de anticuerpos específicos de serogrupo. Tal y como se muestra en las Figuras 1a a 1e del Capítulo Descriptivo, las estructuras de los polisacáridos se encuentran completamente definidas, tal y como se resume a continuación:

Figura no.	Descripción	Estructura química del monómero	Nombre
1a	<i>Neisseria meningitidis</i> Grupo A - Tetrámero	→6)-α-D-ManpNAc(3 OAc)-(1→OPO3→	(1→6)-N-acetil-3-O-acetil-alfa-D-mannosamina fosfato
1b	<i>Neisseria meningitidis</i> Grupo C -Tetrámero o Octámero	→9)-α-D-Neup5NAc-(2→	(α2→9) acido N-acetilneuraminico

1c	<i>Neisseria meningitidis</i> Grupo Y- Tetrámero	$\rightarrow 6)-\alpha\text{-D-Glcp-(1}\rightarrow 4)-\alpha\text{-D-Neup5NAc-(2}\rightarrow$	acido-(2→6)-α-N-acetilneuraminico {α-D-Glucopyranose o acido alfa-D-glucopiranosil-(1→4)-alfa-N-acetilneuraminico
1d	<i>Neisseria meningitidis</i> Grupo W135- Tetrámero	$\rightarrow 6)-\alpha\text{-D-Galp-(1}\rightarrow 4)-\alpha\text{-D-Neup5NAc-(2}\rightarrow$	acido {α-D-Galactopiranosil (1→4) α-N-acetilneuraminico or α-N-acetylneuraminic acid-(2→6)-{α-D-Galactopyranose
1e	<i>Neisseria meningitidis</i> Grupo X- Tetrámero	$\rightarrow 4)-\alpha\text{-D-GlcpNAc-(1}\rightarrow \text{OPO3}\rightarrow$	(1→4)-N-acetil-alfa-D-glucosamina fosfato

Por lo tanto, los oligómeros de la presente invención tienen la composición química exacta de los polisacáridos bacterianos respectivos, es decir, de *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b. Cuatro unidades de repetición monoméricas se denominan tetrámero y ocho unidades de repetición denominadas octámero para efectos de esta invención. Como los oligómeros de la invención son idénticos a los polisacáridos bacterianos disponibles de forma natural, la respuesta inmune generada contra estos oligómeros imita la respuesta de infección natural. Además, en la presente invención se demuestra que los títulos del ensayo bactericida en suero (SBA) contra estos oligómeros imitan la protección contra la infección bacteriana natural. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia entendería que esta frase hace referencia a la estructura de los polisacáridos.

iv) En cuanto a la Reivindicación 3, me permito señalar que esta reivindicación es dependiente de la Reivindicación 1, la cual reclama todas las etapas del proceso de conjugación de la invención. Ahora bien, me permito señalar que de acuerdo con las disposiciones de la Guía de la SIC en una **reivindicación dependiente** “*todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes*”¹ y además “*contiene **todas** las características de la reivindicación de la cual depende y además: i) hace referencia a ésta; y ii) adiciona una o más características que **limitan el objeto a proteger***”² (mi énfasis). Así, la función de una reivindicación dependiente es evitar la repetición innecesaria de la materia reclamada en una reivindicación independiente cuando se quiere limitar o añadir características particulares de la invención. Por lo tanto, la Reivindicación 3 está definiendo los polisacáridos que se emplean en el proceso de la Reivindicación 1 y por su relación de dependencia incluye todas las etapas del proceso reclamado, por lo tanto considero superada dicha objeción.

¹ Ibídem, Sección 2.6.4.2. p. 37

² Ibídem.

Ahora bien, en cuanto a los resultados a alcanzar, en la Reivindicaciones 11 y 14, me permito señalar que tanto el Manual Andino de Patentes (MAP) como la Guía de la SIC establecen que los parámetros y los resultados a alcanzar son admitidos en las reivindicaciones siempre y cuando estén acompañados de las características técnicas que definen la invención.^{3,4} En este caso en particular las reivindicaciones que contienen resultados a alcanzar son reivindicaciones dependiente de la Reivindicación 1 y como lo mencioné anteriormente, todas las características esenciales de la reivindicación independiente se encuentran presentes en la reivindicación dependiente, por lo tanto, dichos resultados a alcanzar deben ser aceptados, ya que la invención se encuentra claramente definida por sus características estructurales.

v) En cuanto a la nueva Reivindicación 13 (antigua Reivindicación 15), me permito 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.

3. a- El Examinador señala que el artículo “*Potential synthetic carbohydrate-protein conjugate vaccines against Streptococcus pneumoniae serotypes*”⁵ (D1) y la patente WO2011/041003 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

En particular el Examinador señala que D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, porque divulga un método de síntesis que comprende una reacción de tres pasos que son: reacción entre un polisacárido que contiene un grupo $-NH_2$ y N-succinimidil S-acetiltioacetato (SATA) y posterior reacción del producto con NH_2OH ; reacción entre la proteína portadora y Nsuccinimidil bromoacetato.

La diferencia entre la invención de la Reivindicación 1 y D1 es que la reacción de activación de la proteína se realiza con N-(β -maleimidopropil-oxisuccinimida éster) mientras que en D1 es N-succinimidil bromoacetato. El Examinador señala que el efecto de dicha diferencia es que al incluir N-(β -maleimidopropil-oxisuccinimida éster) se logra un mejor rendimiento en el método de conjugación. Por lo tanto el Examinador plantea el problema técnico de la siguiente manera: “¿cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para aumentar el rendimiento del conjugado?” Sin embargo, el uso de N-(β -maleimidopropil-oxisuccinimida éster) para conjugar proteínas, ya está divulgada en D2 que se refiere a un método de producción de conjugados que comprenden un polisacárido tiolado y una proteína activada.

³ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Patentes, 2004, Secciones 4.6.6 y 4.6.7, p. 41

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, Sección 2.6.5.8. p. 79

⁵ Kamerling JP. 2012. Potential synthetic carbohydrate-protein conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae* serotypes. In: Carbohydrate Chemistry; 37:117-159

Adicionalmente, el Examinador señala que es conocido para la persona medianamente versada en la materia que los enlaces formados por reactivos heterobifuncionales alifáticos son muy estables y por tanto mejoran los rendimientos de reacción, para lo que cita el artículo “*Preparation and characterization of hetero-bifunctional cross-linking reagents for protein modifications*”⁶ como pie de página. De lo anterior, el Examinador concluye que la persona medianamente versada en la materia incluiría N-(β-maleimidopropil-oxisuccinimida éster) de D2 en el procedimiento divulgado en D1 para llegar así al objeto de la Reivindicación 1 de la invención.

1. b- i) En primer lugar, es importante resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto reclama en su Reivindicación 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 al menos un enlazador amino terminal con un reactivo que tiene al menos un grupo funcional tiol reactivo para obtener un oligosacárido sintético activado;

(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.

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de la Reivindicación 1 de acuerdo con la Guía de la SIC⁷. La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva*”

⁶ Kitawaga et al. 1981. Preparation and characterization of hetero-bifunctional cross-linking reagents for protein modifications. Chem. Pharm. Bull; 29:1130-1135

⁷ Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5, páginas 131-134

(“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Examinador en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la materia reclamada de la Reivindicación 1 de la presente solicitud. D1 corresponde a un artículo de revisión general sobre la generación de oligosacáridos relacionados con CPSs de diferentes serotipos de *S. pneumoniae* y su acoplamiento con proteínas portadoras.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

El Examinador señala que la diferencia es que la reacción de activación de la proteína se realiza con N-(β-maleimidopropil-oxisuccinimida éster) mientras que en el documento D1 es N-succinimidil bromoacetato.

Sin embargo, el proceso de la presente invención se enfoca en obtener conjugados del tetramero y octámero del mismo sacárido. El proceso de la invención involucra una etapa separada de deacetilación después de la activación del oligosacárido con SATA para asegurar la máxima desacetilación y por lo tanto mayor número de tioles generados y la proteína es activada separadamente usando el reactivo N-(β-maleimidopropil-oxisuccinimida éster). Además, los conjugados se purifican mediante una única etapa de filtración para reducir cualquier pérdida del conjugado final.

Por el contrario, el proceso de conjugación sugerido en D1 no enseña o sugiere un OS-PR sintético conjugado con una relación OS/PR en el rango de 0,17 a 0,5 p/p como el conjugado de la presente invención.

Adicionalmente, D1 sugiere tres diferentes reacciones de conjugación para oligosacáridos: protocolo de diéster de ácido adípico; protocolo de squarate y protocolo de S-acetilación / bromoacetilación, en el que ninguno de los protocolos incluye la etapa de desacetilación por separado después de la activación por SATA de oligosacáridos como el proceso de la presente invención.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Según las afirmaciones del Examinador, el efecto que se logra por la inclusión de N-(β-maleimidopropil-oxisuccinimida éster) es un mejor rendimiento en el método de conjugación.

Sin embargo, la presente invención es una plataforma de conjugación sintética que produce los conjugados de oligosacáridos sintéticos con proteína portadora, en donde los conjugados obtenidos muestran una alta inmunogenicidad y una alta antigenicidad. El proceso resulta en altos rendimientos, lo que hace que el producto final sea rentable y costo-efectivo en tiempos y recursos. Los conjugados también provocan una respuesta inmune específica y homogénea que es una característica deseable en la tecnología de vacunas, tal y como se muestra en los Ejemplos 4 a 15 del Capítulo Descriptivo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

La Guía de la SIC señala que el problema técnico debe ser planteado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”⁸

En vista de lo anterior, difiero respetuosamente del problema planteado por el Examinador, pues pese a lo establecido por la Guía de la SIC, el Examinador no tiene en cuenta todos los efectos técnicos que la invención proporciona y plantea el problema técnico de la siguiente manera: “¿cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para aumentar el rendimiento del conjugado?”

Tal y como se evidencia, el Examinador simplemente tiene en cuenta el rendimiento, pero deja de lado los demás efectos técnicos que proporciona la invención aquí reclamada, por lo tanto, me permito reformular el problema técnico de la siguiente manera:

“¿cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para aumentar el rendimiento del conjugado?”

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de

⁸ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. (2014), Sección 2.13.5, páginas 131-134

identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Tal y como lo señalé anteriormente, D1 no proporciona las enseñanzas y sugerencias necesarias que de forma clara e inequívoca motiven a la persona medianamente versada en la materia a llegar a la presente invención, que comprende las características estructurales reclamadas.

Ahora bien, en cuanto a D2, este documento se refiere a conjugados que comprenden polisacáridos capsulares de serotipo 5 y 8 de *S. aureus* conjugados con proteínas portadoras, en donde la reacción de conjugación involucra el uso de 1,1-carboil-di-1,2,4-triazol (CDT) o 3(2-piridiltio)propionil hidrazida (PDPH), que no se encuentra relacionada con los oligosacáridos o reactivos del proceso reivindicado.

En cuanto al artículo adicional citado por el Examinador en pie de página, este es un documento general relacionado con la síntesis de reactivos hetero-bifuncionales para ser usados como reticuladores, en donde 10 reticuladores aromáticos y alifáticos fueron sintetizados. Por lo tanto, dicho documento no enseña o sugiere el proceso de la presente invención.

De acuerdo con lo anterior, D1 y D2 no enseñan o sugieren el proceso de conjugación para obtener conjugados de oligosacáridos sintéticos-proteína de *Haemophilus influenza* tipo b (Hib) and *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, Y, W and X con una relación OS/PR en el rango de 0,17 a 0,5 p/p y en donde el proceso incluye una etapa separada de deacetilación después de la activación del oligosacárido con SATA. D1 y D2 tampoco enseñan los rendimientos de los conjugados OS-Pr o los resultados biológicos tal y como se muestran en la presente invención, con títulos de IgG y SBA al menos 4 veces mayores que el control negativo y al menos 45 veces mayores en términos en términos de IgG total y títulos de SBA hasta 350 veces más alto que el control negativo (vehículo).

Adicionalmente, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁹, lo que claramente no sucede en el caso particular.

iii) Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura**

⁹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹⁰. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”¹¹ (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, no solo las etapas de proceso son diferentes a las divulgadas en D1 y D2, sino también el efecto técnico proporcionado, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De igual manera, la persona medianamente versada en la materia, partiendo de los conocimientos otorgados por D1 y D2, no podría llegar de manera evidente a la presente invención, por el contrario, y conforme a los lineamientos de la SIC, esta persona se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención partiendo de D1 y D2, por lo que el invento reclamado es inventivo.

iv) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el procedimiento aquí reclamado, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los dominios de unión de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones **anticipadas** corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “*...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...*(La SIC) **debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en**

¹⁰ Ibíd. Sección 10.8.1.

¹¹ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”¹² (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud. En este caso, aunque D1 y D2 mencionan conjugados de oligosacárido/proteína, dichos documentos no divulgan las etapas específicas del proceso reclamado o las características del conjugado y no existe motivación alguna en los documentos citados para que la persona medianamente versada en la materia llegara a la presente invención. El Examinador simplemente combina las características estructurales previamente mostradas en D1 y D2 sin considerar las enseñanzas particulares de dicho arte previo y las diferencias con la presente invención.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador y de la SIC, donde supuestamente el proceso y los conjugados aquí reclamados, así como sus resultados mejorados, son obvios, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada.** Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, resulta evidente que el Examinador rechaza el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda sesgada de las características esenciales aquí reclamadas en D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los dominios de unión aquí reclamados presentan un efecto técnico, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los dominios de unión de la presente invención de manera específica, por lo cual la presente solicitud reviste nivel inventivo.

4. a- El Examinador señala que el título no divulga la invención porque no incluye las características técnicas estructurales de la proteína y del oligosacárido y además no se deben incluir términos como “*mejorado*”.

¹² Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 10.2.1.

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

PROCESO PARA LA CONJUGACIÓN DE OLIGOSACÁRIDOS SINTÉTICOS A
PROTEÍNAS PORTADORAS Y CONJUGADOS OLIGOSACÁRIDO-PROTEÍNA
OBTENIDOS A PARTIR DEL MISMO

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 por 10 reivindicaciones adicionales.
Recibo de pago por concepto de segundo examen de fondo.