

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2020/0006068

Solicitud de Patente de Invención titulada: “CONJUGADOS INMUNOGÉNICOS PROTEÍNA-POLISACÁRIDO QUE COMPRENDEN UN POLISACÁRIDO CAPSULAR DE ESTREPTOCOCO GRUPO B Y UNA PROTEÍNA PORTADORA TOXOIDE TETÁNICO Y COMPOSICIONES INMUNÓGENAS QUE COMPRENDEN LOS CONJUGADOS”

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2017/000226A

RESPUESTA AL OFICIO No 6187, NOTIFICADO EL 29 DE MAYO DE 2020

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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Despacho sugiere modificar el título de la solicitud porque no se relaciona con el objeto de la solicitud.

b- Siguiendo las sugerencias del Despacho para la modificación del título, y con el ánimo de facilitar el trámite, el título de la invención se modifica de la siguiente manera:

“CONJUGADOS INMUNOGÉNICOS PROTEÍNA-POLISACÁRIDO QUE COMPRENDEN UN POLISACÁRIDO CAPSULAR DE ESTREPTOCOCO GRUPO B Y UNA PROTEÍNA PORTADORA TOXOIDE TETÁNICO Y COMPOSICIONES INMUNÓGENAS QUE COMPRENDEN LOS CONJUGADOS”

2. a- El Despacho afirma que el Capítulo Descriptivo no divulga de manera suficiente la invención para que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla. Particularmente, el Despacho afirma que se reclama una composición inmunogénica hexavalente que comprende polisacáridos capsulares de los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V conjugados con la proteína toxoide tetánico (TT); pero que el Capítulo Descriptivo no presenta un desarrollo concreto y explícito mediante pruebas técnicas para una composición de seis conjugados de polisacárido capsular con toxoide tetánico, toda vez que, únicamente ilustra ensayos para composiciones monovalentes los polisacáridos capsulares Ia, Ib, II, III, IV o V junto con el toxoide tetánico.

b- i) En respuesta a las objeciones del despacho, me permito señalar que la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo, particularmente en el Ejemplo 8, que demuestra la inmunogenicidad de cada uno de los polisacáridos capsulares de los serotipos I a V conjugados a TT, es decir, proporciona datos suficientes para garantizar que las composiciones farmacéuticas reivindicadas pueden ser reproducidas y poseen los efectos técnicos descritos en el mismo.

Así, me permito señalarle al Despacho que el inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, y no únicamente para modalidades específicamente ilustradas en los ejemplos, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, tal como sucede en el presente caso, como se demostrará a continuación.

Asimismo, me permito resaltar que 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. En este caso, la presente invención está dirigida a la composición inmunogénica reclamada en la Reivindicación 1, así como a cualquier modalidad que comprenda dicho producto, lo cual encuentra soporte en el Capítulo Descriptivo y en los ejemplos, y que evidentemente está dentro del concepto desarrollado legítimamente por los inventores.

Igualmente, me permito señalar que no existe requerimiento legal alguno que determine que los ejemplos deban ilustrar todas y cada una de las posibilidades 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, y facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante, desdibujando completamente el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente.

ii) Por lo anterior, considero que la objeción elevada por el Despacho en su primer examen de fondo con respecto a la suficiencia del Capítulo Descriptivo queda superada, en tanto éste cumple con lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486, así como aquello dispuesto por el Manual Andino de Patentes (en adelante, 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 no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones, sino también reproducirla a partir de la información contenida en dicho Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico.

3. a- El Despacho afirma que la patente WO2014053612 (D1) y el documento “*Conjugate Vaccines against Group B Streptococcus Types IV and VII*”¹ (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Despacho argumenta que D1 divulga una composición inmunogénica que comprende a) un conjugado entre un sacárido capsular GBS del serotipo Ia y una proteína potadora; b) un conjugado entre un sacárido capsular GBS del serotipo Ib y una proteína potadora; c) un conjugado entre un sacárido capsular GBS del serotipo II y una proteína potadora; d) un conjugado entre un sacárido capsular GBS del serotipo III y una proteína potadora y e) un conjugado entre un sacárido capsular GBS del serotipo V y una proteína portadora (Pág. 1, Resumen).

¹ Lawrence C. Paoletti, Dennis L. Kasper. Conjugate vaccines against group B Streptococcus types IV and VII. J Infect Dis. 2002 Jul 1; 186(1): 123–126. Published online 2002 Jun 14. doi: 10.1086/341073

De otro lado, el Despacho señala que D2 divulga la determinación de la inmunogenicidad y eficacia en animales de vacunas de conjugados preparados con polisacáridos capsulares (CPS) de tipos IV y VII de *Streptococcus* del grupo B (GBS) que demuestran que a pesar de las fuertes similitudes en la estructura de estos dos antígenos carbohidratos, se detectaron altos títulos específicos de serotipo para cada conjugado en antisuero de conejos (Pág. 123, Resumen).

El Despacho considera a D1 el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, porque este divulga conjugados de antígenos de polisacáridos capsulares de los serotipos Ia Ib, II, III y V de *Streptococcus agalactiae* con diferentes contenidos de ácido siálico que oscilaban entre un 100% y <5% y la proteína CRM₁₉₇ (Páginas 24 a 26); así mismo, el Despacho afirma que D1 menciona que los procesos conocidos para la conjugación de sacáridos capsulares de GBS involucran la aminación reductiva del sacárido purificado con una proteína portadora tal como el toxoide tetánico (TT) o CMR₁₉₇ (Pág. 5, Líneas 30-34).

El Despacho considera que la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en que (i) la composición de la solicitud es hexavalente porque comprende un polisacárido capsular del serotipo IV y en que (ii) la proteína portadora es toxoide tetánico (TT).

El Despacho afirma que no se evidencia un efecto técnico asociado a una composición hexavalente de conjugados de polisacáridos capsulares de GBS que comprende, el serotipo IV y que tiene como proteína portadora el toxoide tetánico (TT), ya que no hay evidencia en el Capítulo Descriptivo el desarrollo de alguna composición hexavalente de polisacáridos capsulares que comprenda como proteína portadora el toxoide tetánico (TT). Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención formulado por el Despacho es: “¿Cómo modificar la composición de vacuna conocida en D1 con el fin de obtener una composición inmunogénica alternativa?”

Sin embargo, el Despacho afirma que, vacunas que comprenden polisacáridos capsulares purificados (CPS) de antígenos de *Streptococcus* del grupo B (GBS) grupo IV y VII que incluyen una cadena terminal de ácido siálico acoplada a una proteína de toxoide tetánico (TT) y generan inmunidad contra GBS de los serotipos IV y VII, ya habían sido divulgadas en el documento D2, que enseña, la evaluación de la capacidad de las vacunas para inducir anticuerpos específicos en ratones y conejos y, su eficacia en inmunización de ratones neonatos modelo de enfermedades de *Streptococcus* del grupo B (GBS). Particularmente, el Despacho señala que se examinó el antisuero de cada conjugado en su especificidad contra todos los nueve serotipos de GBS; los ensayos demostraron que, las vacunas

tuvieron un efecto superior en la protección de ratones recién nacidos provenientes de madres activamente vacunadas y, las tasas de sobrevivencia correlacionaron directamente con los niveles anticuerpos IgG específicos maternos, sugiriendo transferencia de anticuerpos trans-placentar a las crías como se ha visto en otras vacunas de conjugados de GBS.

El Despacho considera que, en consecuencia, la persona medianamente versada en la materia, estaría motivada a emplear como proteína portadora toxoide tetánico (TT) e incluir el serotipo IV de acuerdo con la composición de D2, en una composición inmunogénica como la de D1, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Adicionalmente, de acuerdo con el Despacho, 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 0mM de SA por 1mM de polisacárido hasta 1mM de SA por 1mM de polisacárido) formulados con Alum. El Despacho indica que D1 menciona las relaciones molares entre la proteína CRM₁₉₇ y el polisacárido capsular del grupo V (PSV), que oscilan entre 1mM de PSV por cada 1mM de proteína, hasta, 1mM PSV por cada 4mM de proteína (lo que equivale a un peso molecular para el conjugado que oscila de entre 208 kDa a 1259 KDa). Así mismo menciona que, el polisacárido capsular está presente en una cantidad de 1µg a 30µg, y una relación 1:1 entre polisacáridos, y tiene un peso molecular en el rango de 150-300 KDa. El Despacho señala que D1 enseña que la proteína portadora puede comprender también toxoide tetánico (TT) en una relación entre proteína portadora y polisacárido entre 3:1 hasta 1:1.

Finalmente, el Despacho señala que 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. De acuerdo con el Despacho, D1 también menciona que, en una modalidad puede comprender amortiguador fosfato dihidrógeno con una concentración entre 1-10 mM; sin embargo, si la composición comprende una sal de hidróxido de aluminio, en ese caso el amortiguador preferido es basado en histidina. El Despacho afirma que 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.

Por todo lo anterior, el Despacho considera que las Reivindicaciones dependientes 2 a 24 no mencionan alguna característica que junto con la reivindicación independiente aporte nivel inventivo, por lo cual concluye que la invención carece de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito resaltar que el actual Capítulo Reivindicatorio reclama una composición inmunogénica que comprende conjugados proteína-polisacárido, en donde la proteína en cada conjugado es toxoide tetánico (TT), en donde los conjugados comprenden polisacáridos capsulares de estreptococos grupo B (GBS) de los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V, y en donde cada uno de los polisacáridos capsulares tiene un nivel de ácido siálico de 60 % a 100 %.

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 acuerdo con la Guía de la SIC². 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 (“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 Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el arte previo más cercano a la nueva Reivindicación 1. D1 divulga una composición inmunogénica que comprende un polisacárido (GBS) de los serotipos Ia, Ib, III, y V cada uno conjugado a una proteína portadora es TT.

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

² Superintendencia de industria y comercio de Colombia. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014. Sección 2.13.5, páginas 131-134

En este punto, respetuosamente me permito señalar que si bien la presente invención difiere de lo divulgado en D1 en que (i) la composición de la solicitud es hexavalente y comprende un polisacárido capsular del serotipo IV y en que (ii) la proteína portadora es toxoide tetánico (TT), tal como lo reconoce el Despacho, estas no son las únicas diferencias entre la invención y el arte previo citado.

Así, la invención también difiere de lo divulgado en D1 en que: (iii) comprende una vacuna hexavalente que incluye un polisacárido capsular del serotipo V, y (iv) comprende los polisacáridos capsulares de los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V, en donde cada uno de los polisacáridos capsulares tiene un nivel de ácido siálico de 60% a 100%.

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

El Despacho afirma que *“no se evidencia un efecto técnico asociado a una composición hexavalente de conjugados de polisacáridos capsulares de GBS que comprende, el serotipo IV y que tiene como proteína portadora el toxoide tetánico (TT), ya que no hay evidencia en el Capítulo Descriptivo el desarrollo de alguna composición hexavalente de polisacáridos capsulares que comprenda como proteína portadora el toxoide tetánico”*

Al respecto, respetuosamente difiero de la opinión del Despacho, y me permito señalar que de hecho el efecto técnico derivado de las diferencias reivindicadas es que la presente invención logra proporcionar una protección más amplia contra el estreptococo del grupo B, que se incrementa por el nivel de siálico en la composición (una característica técnica que no se describe en D1). De hecho, a diferencia de D1, en el Ejemplo 8 y la Tabla 26 del Capítulo Descriptivo de la Solicitud, se demuestra que todos los serotipos conjugados a TT fueron altamente inmunogénicos en conejos; como se muestra a continuación:

Tabla 26: Media geométrica de títulos OPA de IgG purificada de conejo después de la inmunización con conjugados CP GBS-TT individuales.

Serotipo de GBS	Media geométrica de títulos OPA (1 mg/ml de pAb)
Ia	7190
Ib	2817
II	41870
III	40146
IV	15565
V	12124

Así mismo, el Ejemplo 4 y en las Tablas 10, 12, 13 y 14 del Capítulo Descriptivo ilustran el efecto de los niveles de ácido siálico específicamente reivindicados sobre la inmunogenicidad, al demostrar que la desialilación de más de alrededor de 40 % (es decir, niveles de ácido siálico de menos de alrededor de 60%) tuvo un impacto negativo en la inmunogenicidad, mientras polisacáridos con niveles de ácido siálico por encima del 60% lograron mayores grados de oxidación y menores porcentajes de polisacárido libre, lo cual se reflejó en la inducción de una mejor respuesta inmunogénica en ratones como se ilustra en las Tablas 10, 12 a 14, 16, 18 y 20 (donde se observa que un porcentaje de ácido siálico >81% y >95% para todos los serotipos ensayados produce títulos OPA elevados). De hecho, como se observa en las Tablas 10 y 12, porcentajes de ácido siálico menores a 60% (específicamente 50% y 5%, respectivamente) resultaron en baja inmunogenicidad, mientras porcentajes de ácido siálico por encima del 60%, por ejemplo, 65% y 74%, lograron títulos de OPA elevados, comparables a los inducidos con polisacáridos con un contenido de ácido siálico >95% (Tablas 13 y 14). Este efecto sobre la inmunogenicidad se observó con los seis serotipos.

De hecho vale la pena resaltar que la presente invención no solo induce protección en los sujetos inmunizados, si no que en ratones hembra en gestación, logró generar inmunogenicidad en sus crías, como se demuestra en el Ejemplo 11 y la Tabla 31.

Por lo tanto, la composición inmunogénica de la presente invención muestra un claro efecto derivado de las diferencias anteriormente nombradas, pues se caracteriza por presentar características ventajosas, incluyendo un mayor grado de oxidación y menores porcentajes de polisacárido libre, que resultan en la inducción de inmunogenicidad frente a los seis serotipos, la cual es potenciada al incrementar los niveles de ácido siálico, además de lograr protección mediante inmunidad pasiva, y que corresponden a resultados sorprendentes e inesperados a partir de las enseñanzas del arte previo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”³. Adicionalmente, de acuerdo con el MAP “se debe definir el problema sin

³ Ibídem.

incluir elementos de la solución, porque entonces la solución sería evidente⁴” (énfasis fuera del texto).

Dado que la SIC no consideró los efectos técnicos logrados por los compuestos reclamados, formula el problema técnico resuelto por la presente invención de manera equivocada, así: “¿Cómo modificar la composición de vacuna conocida en D1 con el fin de obtener una composición inmunogénica alternativa?”

No obstante, atendiendo lo estipulado por la Guía de la SIC y el MAP, considero que el problema técnico objetivo de la presente invención es: “¿Cómo proporcionar una composición de vacuna que conduzca a una amplia protección y mejor respuesta inmunogénica frente a estreptococos del grupo B de los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V?”

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.

De acuerdo con la Guía de la SIC “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, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En primer lugar, vale la pena precisar que, si bien D1 menciona que TT puede ser la proteína transportadora, únicamente evidencia el desarrollo de conjugados monovalentes con TT y no vacunas multivalentes conjugadas a esta proteína transportadora. De hecho, el TT únicamente es incluido y probado en vacunas monovalentes de los serotipos II y V, y en composiciones multivalentes de los anteriores conjugados a vacunas trivalentes de los serotipos Ia, Ib y III conjugados a CRM₁₉₇, por lo cual, tal como reconoce el Despacho, que la proteína transportadora conjugada a cada uno de los polisacáridos sea TT en la presente

⁴ Comunidad Andina de Naciones. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 10.2.1

invención, constituye una diferencia innegable frente al arte previo. En este sentido, como sería claro para cualquier persona medianamente versada en la materia, la inclusión de TT como la proteína transportadora no solo constituye una diferencia frente a D1 porque este documento no enseña composiciones multivalentes en las que todos los polisacáridos estén conjugados a TT, sino sencillamente no demuestra la conjugación de TT a CPS de serotipos diferentes al II y V, por lo cual este documento falla en demostrar que los serotipos Ia, Ib, III, y claramente IV pueden despertar una respuesta inmunogénica al ser conjugados a TT, a diferencia de la presente invención, en donde como se dicutió anteriormente, los polisacáridos capsulares de los seis serotipos conjugados a TT indujeron títulos de OPA elevados.

De otro lado, cuando el Despacho cita la página 25, estudio 4, y página 26, tabla 3 para respaldar la afirmación de que D1 revela una composición inmunogénica pentavalente, que contiene la proteína CRM₁₉₇ conjugada con los polisacáridos Ia, Ib, II, III y V, no tiene en cuenta las verdaderas enseñanzas de los ejemplos citados. De hecho, el estudio 4 evaluó el impacto de dos tipos diferentes de proteínas transportadoras, TT y CRM₁₉₇, en el rendimiento de las vacunas multivalentes, en donde los ratones tratados fueron probados frente a una cepa de GBS tipo II. Como se observa en la Tabla 3, los resultados del estudio 4, son contradictorios. Por ejemplo, la adición de un GBS V-CRM monovalente conjugado a una combinación tetravalente (una trivalente y una vacuna monovalente de tipo II), disminuyó sustancialmente el nivel de protección en casi un 50% (De 80% a 41%), mientras que cuando el conjugado de GBS tipo V añadido a la composición tetravalente se conjugó con TT (TT-V) no se observó tal alteración en el nivel de protección.

No obstante, es necesario tener en cuenta que “no alterar el nivel de protección” solo hace referencia a la protección conferida hacia el serotipo II, pero no demuestra de ningún modo la eficiencia de protección frente a los demás serotipos incluidos en la composición. De hecho, como se muestra en las Tablas 1 a 3 de D1, solo se demostró el porcentaje de protección obtenido testado frente a GBS II (en todas las composiciones) y no frente a los demás serotipos, por lo cual no es posible determinar si existe una respuesta inmunogénica frente a los demás serotipos.

En el mismo sentido, aunque D1 menciona composiciones inmunogénicas que incluyen el serotipo V, como resulta evidente en las Tablas 2 y 3, la inclusión de este serotipo en la composición, generó una drástica disminución de los títulos OPA frente al serotipo II, es decir resultó en una composición inmunogénica ineficiente, que generó disminución cruzada de la inmunogenicidad. Incluso en el único caso (Tabla 3), en el que la inclusión

del polisacárido capsular del serotipo V en la composición no disminuyó el porcentaje de protección, mediante los datos aportados por D1, solo es posible afirmar que la inclusión del serotipo V no afectó de forma negativa la generación de títulos frente al serotipo II, más no que dicha composición generó títulos para todos los serotipos incluidos, incluido el V. Por lo anterior, es claro que D1 es incapaz de lograr una vacuna multivalente eficiente que incluya el serotipo V, es decir es incapaz de motivar a una persona medianamente versada a incluir dicho serotipo en una composición inmunogénica multivalente, porque no solo falla en demostrar la inmunogenicidad de los conjugados frente a todos los serotipos utilizados, si no que refleja que en la mayoría de los casos, la inclusión del serotipo V afecta negativamente la respuesta inmune de forma cruzada.

De otro lado, me permito resaltar que contrario a las afirmaciones del Despacho, D1 no enseña, ni sugiere que el porcentaje particular de ácido siálico en los polisacáridos debe ser del 60% al 100%, como se reclama en la presente invención. Más aún, D1 no examina los efectos del contenido de ácido siálico en los serotipos **II y IV**, sino únicamente en CRM-Ia, CRM-Ib, CRM-III y CRM-V, utilizando lotes monovalentes y con resultados variables.

Al respecto, llamo la atención sobre el Estudio 8 de D1, que examina la contribución del componente de ácido siálico en los conjugados del polisacárido capsular GBS serotipo V conjugado con CRM₁₉₇. El estudio 8 utiliza lotes monovalentes de conjugados de polisacárido-CRM₁₉₇ con diferentes contenidos de ácido siálico, pero no examina las composiciones de conjugados pentavalentes. Además, de acuerdo con los resultados del estudio 8, se observa que a un contenido de ácido siálico del conjugado GBS tipo V CPS-CRM del 75% generó un nivel de protección de sólo el 45%, es decir un nivel de protección deficiente, mientras los lotes que tuvieron un contenido de ácido siálico del 100%, mostraron niveles de protección del 66% y hasta el 81%.

Además, en D1 no se proporcionan datos para el nivel de protección conferido por los conjugados con polisacáridos que tienen un nivel de ácido siálico entre 75% y 100%, por ejemplo, 80%, 85%, 90%, 95%, entre otros. .Dado el bajo nivel de protección obtenido con un contenido de ácido siálico en el conjugado de GBS tipo V CPS-CRM que contiene 75% de ácido siálico, resulta dudoso que conjugados con porcentajes de ácido siálico por debajo de 100%, lograren inducir una respuesta protectora.

Así mismo, D1 enseña que los títulos de OPA para el serotipo Ia se redujeron de manera significativa con un contenido de ácido siálico del 19% y <5% (página 27 y Figura 8A), y para el serotipo Ib se redujeron con un contenido de ácido siálico <5% (página 27 y Figura

9A). Sin embargo, como se describe en las páginas 27 y 28, y la Figura 10A, los títulos de OPA para el serotipo III fueron significativamente mayores a menos del 66% y mientras al 39% de contenido de ácido siálico, se redujeron drásticamente. Además, aunque D1 describe que el isotipo V que tiene un 75% de ácido siálico es útil, inmediatamente después, enseña que el isotipo V que tiene un 0% de contenido de ácido siálico sería beneficioso (páginas 28 y 29).

Por el contrario, como se discutió anteriormente, la presente invención muestra que el contenido de ácido siálico debe ser superior al 60% para todos los serotipos incluidos en la composición con el fin de proporcionar los efectos demostrados en el Capítulo Descriptivo y resaltados anteriormente. D1 no proporciona ninguna enseñanza o sugerencia que conduzca de manera obvia a la persona medianamente versada en la materia a considerar que un contenido de ácido siálico en los polisacáridos específicamente entre 60% y 100% es necesario para lograr inmunogenicidad, porque de hecho muestra estudios superficiales con resultados contradictorios.

Ahora bien, en cuanto a D2, me permito señalar que, contrario a las afirmaciones del Despacho, este documento no complementa las deficiencias de D1. D2 es un estudio dirigido a probar la capacidad para inducir anticuerpos específicos en ratones y conejos, y su eficacia en un modelo murino de inmunización materno-neonatal de enfermedad por estreptococos del grupo B al utilizar vacunas de conjugados de polisacáridos capsulares de GBS de los **serotipos IV y VII y toxoide tetánico**.

Particularmente, D3 señala que las vacunas de dicho documento solo se adsorbieron con el serotipo homólogo [Pág. 124, columna derecha, segundo párrafo], es decir son específicas para los serotipos IV y VII, y no brindan una amplia protección frente a los serotipos Ia, Ib, II, II y VI, hacia los que también se dirige la presente invención. Más aún, D2 no proporciona **ninguna medida del contenido de ácido siálico** ni siquiera de forma general, mucho menos sugiere que el mismo pueda tener importancia en la inducción de títulos de OPA.

Por tanto, es claro que D2 no brinda los elementos faltantes en D1, que permitirían al combinar los documentos llegar a la materia reivindicada en la presente invención, tal como lo afirma el Despacho. Particularmente no se encuentra en D1 ni en D2, ninguna sugerencia o motivación que conduzca a la persona medianamente en la materia a realizar una composición inmunogénica que comprenda los polisacáridos capsulares de los serotipos Ia, Ib, II, III, IV y V, conjugados con TT, porque ninguno de los documentos

citados revela la conjugación de los CPS de los serotipos Ia, Ib y III a TT, ni mucho menos que dichos polisacáridos deban tener un contenido de ácido siálico del 60% al 100%, toda vez que D1 muestra resultados contradictorios, en donde los diferentes serotipos parecen beneficiarse de diferentes niveles de ácido siálico, incluso, de la ausencia de ácido siálico, como ocurre con el serotipo V; y D2, por su parte, sólo menciona que 17% de los residuos de ácido siálico se transformaron en aldehídos, pero no hace mención alguna de los efectos de los niveles de ácido siálico en la composición sobre la inmunogenicidad resultante.

Por el contrario, en la presente invención, como se mencionó anteriormente, la inclusión de entre 60% y 100% de ácido siálico en los seis conjugados de GBS resulta ventajosa al incrementar la inmunogenicidad. Es más, como se muestra en la página 109 del Capítulo Descriptivo y los resultados de la Tabla 10 para el serotipo Ia, un nivel de ácido siálico del 50% produjo casi ninguna respuesta inmunógena (conjugado 4). Así mismo, en la página 110 y en la Tabla 12 se muestra un resultado similar para el serotipo Ib, en donde *“la inmunogenicidad se eliminó casi por completo, con muy pocos respondedores, en el conjugado producido mediante PO/RAC y un polisacárido 95% desialilado (5% de nivel de ácido siálico) (conjugado 12)”*, efecto descrito también en la página 118, que concluye *“El conjugado desialilado (5 % de nivel de sialilación) no fue inmunógeno (conjugado 49)”* (Tabla 20).

En contraste, como se mencionó anteriormente, las Tablas 13 y 14 presentan conjugados inmunogénicos con porcentajes de sialilación del 65% y 74% de los serotipos Ib y II, respectivamente, en donde en ambos demostraron ser inmunógenos (Pág. 111 a 112). De manera similar, las Tablas 16 y 18, y la página 114 muestran un conjugado del serotipo III con 81% de ácido siálico que genera una alta inmunogenicidad, contrario al conjugado del mismo serotipo con 58% de ácido siálico, que demostró ser poco inmunógeno.

De esta manera, resulta claro que D1 y D2 solos, ni en combinación enseñan o sugieren las características esenciales de la invención como se encuentran reivindicadas. Aun cuando la persona medianamente versada en la materia combinara las enseñanzas de los dos documentos, estaría motivada para proporcionar, en el mejor de los casos, una composición que comprenda el serotipo Ia con 19-100% de ácido siálico, el serotipo Ib con 5-100% de ácido siálico, el serotipo III con 39-66% de ácido siálico y no tendría ninguna indicación sobre un porcentaje específico del contenido de ácido siálico en los serotipos II y IV. Además, no estaría motivada a incluir el serotipo V en una composición farmacéutica que incluya otros serotipos, particularmente el II, en tanto las enseñanzas del arte previo le indicarían que dicha inclusión puede tener repercusiones negativas sobre la

inmunogenicidad frente a otros serotipos. Más aún, si decidiera, contra las enseñanzas del arte previo, incluir este serotipo en la composición, decidiría modificarlo para lograr que tenga un contenido de 0% de ácido siálico.

En virtud de lo anterior, resulta claro que, contrario a lo que concluye el Despacho, el arte previo citado no le permite a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar de manera obvia y evidente las composiciones de la presente invención. Los documentos citados por el Despacho no divulgan, sugieren o enseñan composiciones similares a las de la presente invención, y mucho menos sus efectos resultantes, por el contrario, alejan a la persona medianamente versada en la materia de la composición farmacéutica reivindicada.

iii) Así las cosas, vale la pena señalar que el 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 documentos⁵, lo cual como se demostró anteriormente no ocurre en el presente caso.

Adicionalmente, 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 MAP establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología/farmacia), tienen nivel inventivo cuando las composiciones tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), tal como ocurre en el presente caso, o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁶. 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**”*⁷ (énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que D1 y D3 ni siquiera dan cuenta de la importancia de los porcentajes específicos de ácido siálico sobre la respuesta inmunogénica de los conjugados.

iv) Adicionalmente, respetuosamente me permito agregar que el análisis del nivel inventivo no solo debe basarse en si las composiciones o cualquier otro tipo de

⁵ Ibídem.

⁶ Ibídem Sección 10.8.1.

⁷ Superintendencia de industria y comercio de Colombia. Op Cit sección 2.13.2

invención son “mejores” que el arte previo o tienen efectos potenciados, sino más bien si la invención reivindicada se deriva obviamente de el mismo, que, como se demostró anteriormente, no es el caso. De hecho, el MAP afirma que el trabajo del Examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del arte previo⁸, lo que no ha ocurrido en este caso, dado que el Despacho no ha señalado por qué la persona medianamente versada en la materia basándose en D2, habría incluido tres serotipos adicionales en la composición de D1, los habría conjugado con TT y habría hecho que el contenido de ácido siálico supere el 60% para todos los serotipos. Por lo cual, el nivel inventivo de la invención debería ser reconocido.

v) Adicionalmente, vale la pena mencionar que el análisis de nivel inventivo no puede basarse en si la invención fue posible de realizar. La aplicación del estándar de “posible de alcanzar” haría que todas las invenciones no fueran patentables y haría inviable el sistema de patentes. En otras palabras, en la fecha de prioridad, el experto en la materia podría haber llegado a la composición de la presente invención utilizando técnicas conocidas en el campo (ya que, de hecho, la invención existe ahora). Sin embargo, la consideración relevante es ¿Qué habría hecho la persona medianamente versada en la materia en la fecha de prioridad motivada por el conocimiento general y las indicaciones del arte previo?

De hecho, aceptar el estándar de nivel inventivo del Despacho, donde supuestamente el desarrollo de las composiciones aquí reclamadas, así como sus propiedades, son obvias, 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 arte previo. 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 caso, el análisis de nivel inventivo no debe estar basado solo en si una persona medianamente versada en la materia podría obtener la composición reclamada, sino en si dicha persona, motivada por las enseñanzas de D1 y D2, hubiera llegado de manera obvia a la composición con todas las características esenciales reclamadas en la presente invención, lo cual como se demostró a lo largo de este memorial, no es el caso.

⁸ Comunidad Andina de Naciones. Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de los países de la Comunidad Andina. Sección 10.1, p. 76.

vi) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera inequívocamente a desarrollar la composición inmunogénica aquí reclamada, esperando obtener un amplio espectro de protección y una buena inmunogenicidad, efectos particulares e inesperados derivados de las diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. Adicionalmente, 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, Corea del Sur, Estados Unidos, México 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:

- Recibo de pago por examen de fondo adicional.