Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Seæores
DMSION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y CC Rad 00-058242- -00010-0000

B Fec: 200(-(.02 10:40:42 Dep. 2020 P4IJECREACtONES ogotu, Tm. 2 PATEI’ffES

Eve: I REC3EiEFOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Fot: 9

Re.: Expediente No.. 00 - 58.242 Solicitud de Patente

Por el presente escnto me permito manifestarle que descorro el traslado que se me ha hecho del Concepto TØcnico No. 347 y que al respecto del mismo tengo varias observaciones sugeridas P01 ml cliente.

Mi cliente desea, por mi intermedio, hacer saber que se encuentraen desacuerdo ton el razonamiento del Seæor Examinador pero que, con miras a avanzar en el trÆmite de la solicitud, procedea eliminar las reivindicaciones 2, 3, 14, 15, 19,20,21,24,25y26.

Por tal motivo, procedo entonces a modificar nuevamente el capitulo reivindicatorio para ajustarlo a esta nueva realidad y a hacer los ajustes correspondientes a la dependencia de las reivindicaciones.

Mi cliente estima que esta modificación debe superar las objeciones del Seæor Examinador concemientes a la claridad y unidad y tambiØn las de segundo uso medico.

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Mi cliente manifiesta su desacuerdo con el concepto del SeæorExaminador en cuanto a la falta de claridad de Pa reivindicación 1.

Las preparaciones de vesIculas son biomolØculas complejas que son imposibles de describir positivamente en tØrminos de las partes que las componen. Ahora, es claro que las vesIculas obtenidas mediante ingenierla genØtica, taP como se enuncia en las reivindicaciones, son las que se pueden obtener de una cepa a la cual se le ha causado una disrupción del gen Pork

S

Esta afirmaciôn ha sido aceptada por la Oficina de Patentes de Australia (que ha dado aprobación a reivindicaciones similares en AU 770360) y por la Oficina Europea de Patentes (que recientemente concedió una reivindicación I idØntica en el trÆmitede la EP 1208214).

De esta forma esperamos hacer claridad sobre este punto y las observaciones del Seæor Examinador.

Como se indicO arriba, ml cliente resolviô replantear las reivindicaciones, imitÆndolas asolo 16 y que definen tanto la preparaciôn de la vesicula como de la vacuna generada desde una cepa modificada Gram-negativa.

Se acompaæaentonces el nuevo capItulo reivindicatorlo modificado, al igual que et comprobante de pago de tasas por concepto de la modificación por la suma de $ 95.000.00.6k,4.4(’/

3#zcf

REMNDICACIONES

1. Una preparaciôn de vesicula mediante ingenieria genØtica, aislada de una cepa modificada de Neisseria meningitidis, que se desarrolla sŁgün el siguiente procedimiento: QWUfW K3Ck "

91

a) (?Recibi a variable inmunodominante o los antigenos no protectores dentro de la preparaciôn de vesicula, mediante la modificación de una cepa bacteriana para producir menos o nada del antigeno Par A, y

b) Producir vesiculas a partir de la mencionada cepa.

(

2. Una reparacióne vesicula mediante ingØnieria genØtica, conforme a la reivindicaciOn-1- caractenzada por comprendØoss,guientedtientos

a) Un proceso de regulacion ascendente de la expresiôn de antigenos
protectores OMP dentro de Ia preparaciOn de vesicula que comprende los
pasos de identificar a dicho antIgeno, modificar mediante ingenierla genØtica una cepa bacteriana buscando introducir una secuencia promotora mÆs fuerte corriente amba de un gen que codifica al mencionado antIgeno de forma que el mencionado gen se exprese a un nivel mÆs altoque en la vesIcula no modificada, y hacer vesIculas a partir
de la mencionada cepa;

b) Un proceso de regulacion ascendente de la expresión de antigenos
protectores OMP expresados condicionalmente dentro de la preparación
de vesicula que comprende los pasos de identificar a un antIgeno como ese, modificar mediante ingenierla genØtica una cepa bacteriana de manera que se eliminen los mecanismos represivos de control de su

identificar a un gen involucrado en hacer que la porciôn de lipido A de LIPS sea menos tóxica, modificar mediante ingenierla genØtica una cepa bacteriana para reducir o "apagar" la expresión del mencionado gen, y hacer vesIculas a partir de la mencionada cepa;

d) Un proceso para modificar la porciôn de lipido A de la LIPS bacteriana en
el interior de una preparación de vesIcula, que comprende los pasos de identificar a un gen involucrado en hacer que la pardOn lipIdica A de LIPS sea menos tOxica, modificar mediante ingenierla genØtica una cepa bacteriana buscando introducir una secuencia promotora mÆs fuerte corriente arriba del mencionado gen de forma que el mencionado gen se exprese a un nivel mÆs alto que en la vesIcula no modificada, y hacer vesiculas a partir de la mencionada cepa;

e) Un proceso para reducir la toxicidad del lipido A en el interior de una
preparaciOn de vesIcula y aumentar los niveles de los antIgenos protectores, que comprende los pasos de modificar por ingenieria genetica el cromosoma de una cepa bacteriana para que incorpore un gen que codifica un pØptido de Polimixina A, o un derivado o anÆlogodel mismo, fusionado a un antigeno protector, y hacer vesIculas a partir de la mencionada cepa;

f) Un proceso para crear antIgenos OMP conservados sobre la preparaciOn
de vesIcula que comprende los pasos de identificar a dicho antIgeno, modificar mediante ingenierla genetica una cepa bacteriana para ver de eliminar regiones variables de un gen que codifica a dicho antIgeno, y hacer vesIculas a partir de la mencionada cepa;

g) Un proceso para reducir la expresión en el interior de una preparaciOn de
vesicula de un antIgeno que comparte una similitud estructuraJ con una estructura humana y puede ser capaz de de inducir una respuesta

expresiôn del mencionado gen, y hacer vesIculas a partir de la mencionada cepa; a

h) Un proceso de regulacón ascendente de la expresiôn de antigenos protectores OMP dentro de la preparaciOn de vesicula qua comprende los
pasos de identificar a dicho antIgeno, modtflcar mediante ingenieria
genØtica una cepa bacteriana para introducir en el cromosoma una o mÆs
copias adicionales a un gen que codifica al mencionado antIgeno controlado par una secuencia promotora heteróloga mÆs fuerte, y hacer vesIculas a partir de (a mencionada cepa.

3. La preparación de vesicula de las Reivindicaciones I y 2 on donde las etapas
de ingenierla genØtica de los procesos a), b), c), d)e), g) y h) se Ilevan a cabo mediante eventos homologos de recombinación entre una secuencia de at menos 30 nucleôtidos en el cromosoma bacteriano, y una secuencia de at menos 30 nucleôtidos sobre un vector transformado en el interior de la cepa.

4. La preparacion de vesIcula de la reivindicaciôn 3, en donde los pasos de
ingenierla genØtica se Ilevan a cabo mediante eventos homologos de recombinación cruzados dobles entre dos secuencias de por 10 menos 30 nucleOtidos en el cromosoma bacteriano separados por (a secuencia de nucleótidos lXI, y dos secuencias de por to menos 30 nucleôtidos sobre un vector transformado en el interior de la cepa separadas par la secuencia de nucleotidos ’Y’, en donde X y Y se intercambian durante at evento de recombinación.

5. La preparaciOn de vesicula de la reivindicación 4, en donde las dos secuencias
- de nucteOtidos son aproximadamente de la misma longitud, y en donde el
vector es una molØcula lineal de ADN.

6. La preparaciOn de vesIcula de (as reivindicaciones 2, 4, 5 en donde los eventos

7. La preparaciOn de vesicula de la reivindicaciOn 6 en donde para el proceso a),
d) 6 h) la secuencia de nucleOtido X comprende parte do la region promotora del gen, y Ia secuencia do nucleOtidos Y comprende bien sea una region promotora dObil, o ninguna region promotora.

8. La preparaciOn do vesIcula de las reivindicaciones 2, 4, 5 en donde los eventos
do recombinaoiOn do los procesos a), d) y h) se Ilevan a cabo de tal manera quo la secuencia de nucleOtidos X comprende parte de la secuencia de codificaciOn del gen do interØs.

9. La preparaciOn de vesicula de las reivindicaciones 2, 4, 5 en donde los eventos
do recombinaciOn del proceso i) so Ilevan a cabo de tal manera que la secuencia de nucleOtidos Y comprende otra copia del gen dentro de un casete
de expresiOn.

10. La preparaciOn de vesicula de Neisseria meningitidis de la reivindicaciOn 2 que
se puede obtener mediante el proceso b) i), en donde uno o mÆs genes estÆn regulados hacia amba de una lista compuesta port NspA; Hsf-like, Hap, PorB, 0MP85, P1IQ, PIdA, FrpB, TbpA, TbpB, FrpA, FrpC, LbpA, LbpB, FhaB, HasR, lipoO2, Tbp2 (lipo28), MltA (lipo30), y ctrA

11. La preparación de vesicula do Neisseria meningitidis de la reivindicaciOn 2 -
10 quo so puede obtener por lo menos mediante el proceso h), en donde uno o mÆsgenes estÆnregulados hacia abajo de una lista compuesta por galE, siaA, siaB, siaC, siaD, ctrA, ctrB, ctrC, y ctrD.

12. La preparaciOn de vesicula do las reivindicaciones I a II para obtener una
vacuna y un excipiente farmaceuticamente aceptable.

13. La preparaciOn de vesicula segün las reivindicaciones 1, 2, 10 u II y uno 0
mÆs polisacÆridos capsulares de meningococo simples o conjugados y

14. La preparación de vesIcula segün las reivindicaciones 1, 2, 10 u II, con un
polisacarido capsular conjugado de H. Influenzae b, y uno o mÆs polisacÆridos capsulares de neumococo simples o conjugados, para obtener una vacuna de meningitis.

15. La preparación de vesIcula segün [as reivindicaciones I a 11 a partir de una
cepa modificada de una bacteria Gram negativa.

16. La preparacion de una vacuna generada a partir de una cepa modificada de
una bacteria Gram - negativa segün la reivindicación 15.

- 0

Al
ji

Rad: 00-058242- -00010-0000 = Fec: 20((QiQ4O:42 Dip. 2020 NUECRENIONES

SUPERHtT$ENCIA K INDUSTRIA V COMERC

SIT 900040"

RECIBO 0FICIN. K CAJA 06 - 41,288 FECHA JUN10 11*2006

cASTILLO BRAUY AS0LADCSCONSI6MACIOH CASTILLO GRAIl Y ASOCIADOSCONSISNACIOS

CANT. RENTISTICO

80 FEcHAPSOYr PASO

49953666 01106/2006
$4931281 01/06/2006

233,000.00
164,800.00

TOTAL CONCEPTO --

5000541-03 CANDID DE MODALIDAD V NUUIC* 12 lS Y LENAS COIRCI*LES 959000.00
$ 95,000.00

SOth NOVEJITh V ChICO NIL PESOS

516

RESPONSA8LEcI__1

REC.IBO K CAIA APLICADO AL EXPEDIENTE

I

SUPERINTENDENCIA DE 1NDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogota, D.C.,

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Smithkline Beecham Biologicals
(Apoderado)

ASUNTO Radicaciôn 02-58242
TrÆmite 002
Evento 001
ActuaciOn 430
Oficio-’ 4
Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el articulo 45 de la Decision 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudlados:

Los textos estudiados fueron la descripciôn (Folios: 5 a 162)
Las reMndicaciones I a 16 (folios 336 a 340) que reemplazan el capitulo originalmente presentado en los folios: 321 a 327.

La presente solicitud reivindica prioridad britÆnica NO GB991 8319 de agosto3 de 1999 y cumple con lo establecido en los artIculos 9, 10 y I de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina.

Objeto de Invención:

El objeto de la presente solicitud se refiere a preparaciones de vesIculas para la elaboraciOn de vacunas, obtenidas mediante la reducciOn de los antigenos inmuno dominantes o no-protectores. TambiØn se reclama la obtenciOri de vesiculas como las descntas anteriomiente en las que ademÆsse emplean otros procesos los que involucran: la sobre regulación de la expresiOn de antigenos OMP dentro de la vesfcula mediante la introducciOn de an promotor de alta eficiencia corriente amba del gen que codifica dicho antigeno; la sobre regulaciOn de la expresiOn de antigenos OMP protectores que son condicionalmente expresados eliminando los mecanismos de control represivo de estos; modificar la porcion del lipido A de los LPS bacterianos dentro de (a preparaciOn de la vesicula reduciendo o apagando la expresión de un gen responsable de la toxicidad del lipido A; modificar la porción del Ilpido A del LPS bacteriano durante la preparación de la vesIcula mediante la introducciOn de un promotorde alta eficiencia comente amba de un gen envuelto en la conversion de la porciOn del Ilpido A de LPS a menos tOxico; reducir la toxicidad del Ilpido A e incrementar el nivel de los antIgenos protectores incorporando un gen codificante para poilmixina A; Crear antigenos OMP conservados deletando las regiones variables en el gen que codifica el antigeno; reducir la expresiOn de los antigenos que tienen alguna similaridad con estructuras humanas; sobreregular la expresiOn de

(7)

2

antigenos OMP protectivos mediante la introducción de copias extras del gen codificante bajo la regulación de un promotor de alta eficiencia. DemÆsde esto se reclaman composiciones en las que ademÆsde las vesiculas descritas anteriormente se Incorporan otro tipo de antIgenos conocidos en el estado del arte. As[mismo se reclaman las cepas recombinantes obtenidas para la preparación de las vesiculas, los mØtodos de preparación de vacunas y los usos de las preparaciones de vesiculas en la manufactura de medicamentos.

El objeto de la solicitud definido antenormente se clasificó en la IPC Cl 2N 15/00, C1 2N 15/09, A61 39/02

Claridad de la solicitud:

El articulo 30 de la Decision 486 de la Corn/s/on de Ia Comunidad And/na establece qua: "Las reivindicaciones dafinirØn ía materia que se desea proteger med/ante la patente. Deben ser dares y
concisas y estar enteramente sustentadas por la descripciOn.

Las rewindicaciones podrân serindependientes o dependiontes. Una reivindicaciOri serÆ independiente
. cuando deflna la mater/a qua se desea proteger sin referenda a otra reivindicaciOn anterior. Una reivindicación sera dependiente cuando defina ía materia que se desea proteger refirlØndose a una
reivindicaciOn anterior. Una reivindicaciOn que se reflera a dos o mÆsreivindicacionos anteriores se
considerarâ una reivindicación dopendiente mÆltip!e."

El Nuevo capitulo reivindicatorlo presentado en los folios 336 a 340, presenta varias deficiencias de claridad, tal vez originadas durante el proceso de traducción. Por ejemplo:"Una preparación de vesicula mediante ingenierla genØtica",que reclama? i) un mØtodo de preparaciOn de vesicula en el cual se emplea ingenieria genØtica?, o ii) una composiciOn obtenida a travØs del mØtodo de preparación que involucra el empleo de ingenierla genØtica?, o iii) una composición de vesiculas que han sido modificadas mediante Ingenieria genetica?. De igual manera no se entiende IQUØ es "recibir" una variable inmunodominante? V como estos existen otros ejemplos.

Una composición se define en tØrminos de los componentes y de la proporción de Østos en la mezcla. Un procedimiento o proceso por su parte se define a travØs de la secuencia logica de sus etapas y las condiciones especificas a las cuales Østas se Ilevan a cabo. Los productos que se definen por su proceso de obtenciôn son aqueflos que no se pueden definir por sus caracterIsticas tØcnicas propias. Para este despacho no es claro como 7 procedimientos diferentes pueden onginar un mismo producto (que no se ha definido por SUS caracterIsticas propias), mÆsaun cuando cada uno de ellos emplea estrategias de ingenierla genØtica diferente. De esta forma se encontrarla que se estÆn reclamando diferentes composiciones obtenidas por diferentes procesos donde el ünico elemento comCin es la bacteria empteada, que ademÆsya ha sido usada para la preparaciôn de vesiculas en el estado de Ia tØcnica.

Dependiendo del orden de los tØrminos, o de las palabras empleadas el objeto reclamado cambia completamente y por esta razón no es posible efectuar un examen de fondo objetivo hasta que los problemas de clandad no sean subsanados. Se recomienda entonces revisartodo el capitulo reivindicatorlo, de tal forma que se identifique claramente la matena que se quiere reclamar en cada una de las clÆusulas,considerando que la traducción literal a veces no es suficiente y que se hace necesana una interpretación un poco mÆs tØcnica para poder expresar inequlvocamente quØ es to que se quiere proteger. Adicionalmente se sugiere se revisen las objeciones efectuadas en los conceptos tØcnicos 1725 y 347 que a la fecha NO han sido corregidas considerando que ya se habia indicado que en caso

3

de no dar respuesta o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegaria la patente.

En cumplimiento del artIculo 45 de (a DecisiOn 486 de (a ComisiOn de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del tØrmino de sesenta dIas contados a partir de la fecha de la notificaciOn de la presente comunicaciOn. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesiOn, se denegarÆ lapatente.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capitulo quinto del titulo prn,er6 la Circular Unica NO 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la DivisOn de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijaciOn en lista, de fecha a JIL2D

CONCEPTO TECNJCO EXAMINADOR TECNICO 2006-07-19
N°: 1135 CôdIgo N°: 202063