

**Señores**  
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**  
**Bogotá, D.C.**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00066605 00000004      Folios: 5  
Fecha (MM): 2005-11-09 16:59:39  
Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**Re.: Expediente No. 00 66.605**  
**Solicitud de Patente**

---

Por el presente escrito le manifiesto que procedo a descorrer el traslado que se me ha hecho del Concepto Técnico No. 1274 y paso entonces a dar respuesta al Señor Examinador.

- El Examinador ha manifestado que las reivindicaciones de la presente invención carecen de nivel inventivo sobre una combinación de US 5855891 y las enseñanzas de WO 9517209.
- Procedo entonces a modificar la reivindicación 1 para que incluya una frase que rece "en donde la composición no contiene un antígeno de Hepatitis B".
- También procedo a modificar la reivindicación 1 para que especifique que el antígeno de HSV es el antígeno gD y que el antígeno del virus del papiloma humano es un antígeno L1, opcionalmente en la forma de una proteína de fusión o un trunco.
- El fundamento para la referencia al HPV L1 se encuentra en la página 9, de la solicitud del PCT y la reivindicación 6 tal como fue presentada originalmente. El fundamento para la limitación al gD se encuentra en la página 10 de la solicitud del PCT.

- Por motivo de la anterior modificación, es posible eliminar las reivindicaciones 6, 11 y 12.
- Con respecto a los argumentos relacionados con el nivel inventivo, sírvanse argumentar que ninguno de los documentos del estado de la técnica contiene una sugerencia de proveer una composición de vacuna que comprenda antígenos HSVgD y HPV L1 y trancos de los mismos.

US 5855891 sugiere que las partículas parecidas a virus del virus del papiloma humano (HPV) podrían comprender una proteína de fusión L2 con un antígeno de Herpes simplex (página 7). No obstante, no se sugiere específicamente el uso de HSVgD, como sí se requiere en la reivindicación 1. No hay sugerencia de que el uso de gD en combinación con HPV L1 supondría una combinación eficaz. ? Resueltos? ?

No hay motivación para que la persona versada en la técnica seleccione las proteínas HSVgD y HPV L1 usadas en combinación. La presente solicitud demuestra que no hay interferencia en una composición de este tipo. ?

- Procedo entonces a presentar un capítulo reivindicatorio modificado el cual, tal como queda planteado, tiene el nivel inventivo que la ley exige, con respecto al estado de la técnica.
- Por motivo de la modificación propuesta y por la suma de \$ 91.000.00, acompaño el correspondiente comprobante de pago de tasas. N. 84.890

Le solicito autorizar esta solicitud.

De Usted atentamente,

  
**GERMAN CASTILLO GRAU**  
**T.R. No. 2978 del C.S.J.**  


## Reivindicaciones modificadas

1. Una composición de vacuna que comprende:
  - (a) un antígeno gD del virus del herpes simple (HSV); y
  - (b) un antígeno L1 del virus del papiloma humano (HPV) opcionalmente en la forma de una proteína de fusión o un truncado en conjunto con un adyuvante que de preferencia es un estimulante de la respuesta de las células TH1, en donde la composición no contiene un antígeno de hepatitis B.
2. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 1 que adicionalmente comprende un vehículo.
3. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en la cual el estimulante preferencial de la respuesta de las células TH1 se selecciona de entre el grupo de estimulantes compuesto por: 3D-MPL, en donde el tamaño de las partículas de 3D-MPL es de preferencia de cerca de 100 nm o menos, QS21, una mezcla de QS21 y colesterol y un oligonucleótido CpG.
4. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 3, en donde el estimulante preferencial de la respuesta de las células TH1 es 3D-MPL.
5. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la cual el antígeno del HSV es gD o un truncado del mismo.
6. Una composición de vacuna conforme a una de las reivindicaciones 1 a 5 en donde un antígeno EBV está presente adicionalmente.
7. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 6 en la cual el antígeno del EBV es gp 350.
8. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual hay un antígeno de hepatitis B presente adicionalmente.
9. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 6 en la cual el antígeno del HAV se deriva de la cepa HM-175.
10. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la cual el vehículo se selecciona de entre el grupo compuesto por hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y tocoferol y una emulsión de aceite en agua.
11. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la cual adicionalmente comprende un antígeno del VZV.
12. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 11, en la cual el antígeno del VZV es gpl.
13. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, la cual adicionalmente comprende un antígeno del HCMV.
14. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 13 en la cual el antígeno del HCMV es gB685\*\* o pp65.

113 ~~118~~  
X

15. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, la cual adicionalmente comprende un antígeno del *Toxoplasma gondii*. *no posible*
16. Una composición de vacuna conforme a la reivindicación 15 en la cual el antígeno del *Toxoplasma gondii* es SAG1 o TG34. *no posible*
17. Una composición de vacuna conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende el antígeno gDt del HSV-2 y un antígeno del HPV elegido de entre el grupo compuesto por L1, L2, E6, E7, proteína E6<sub>1</sub>, proteína D-E7, o L2-E7 del HPV, y opcionalmente en adición uno o más antígenos S del HBsAg; EBVgp 350; VZVgpi; HAV HM-175 cepa inactivada; gB685\*\* o pp65 del HCMV; y antígenos SAG1 o TG34 del *Toxoplasma gondii*. *no posible*

114 119  
J

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 84,890  
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2005

Radicacion : 00866605 00000004 Folios: 5  
Fecha (AMD): 2005-11-09 16:59:39  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA  
Dependencia: 2028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

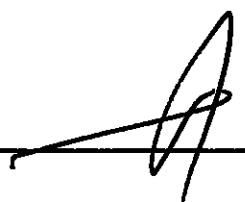
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PAGO | Vr. PAGO      |
|---------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 44502283 | 08/11/2005 | 14,408,850.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES  | 91,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 91,000.00   |

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

115  
120

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020  
Bogotá, D.C.,

Doctor  
GERMAN CASTILLO GRAU  
Smithkline Beecham Biologicals  
(Apoderado)

|        |            |          |
|--------|------------|----------|
| ASUNTO | Radicación | 00-66605 |
|        | Trámite    | 002      |
|        | Evento     | 001      |
|        | Actuación  | 430      |
|        | Oficio -º  | 1.3963   |
|        | Folios     |          |

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

**Documentos estudiados:**

Los textos estudiados fueron la descripción (Folios: 4 a 51) y las reivindicaciones 1 a 17 (folios 117-118) que reemplazan las reivindicaciones 1 a 20 (folios: 52 a 55).  
Concepto técnico 1274 de 1 de septiembre de 2005-12-16  
Respuesta al concepto técnico 1274 radicada el 9 de noviembre de 2005.

La presente solicitud reivindica prioridad GB Nº 9921146,8. de 7 de septiembre de 1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

**Objeto de invención:**

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición de vacuna que comprende un antígeno del virus del herpes simple (HSV), antígeno de papiloma humano (HPV) más un coadyuvante estimulador Th1 y un vehículo. En donde el antígeno HSV es gDt de HSV-2, el antígeno HPV es L1 y el adyuvante estimulador Th1 es 3DMPL. Las composiciones pueden contener además 1 o más antígenos seleccionados entre HBsAg, gp350 de EBV, gpl de VZV, cepa inactivada HM175 de HAV, gB685\*\* o pp65 de HCMV y SAG1 o TG34 de Toxoplasma gondii.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 39/00, 39/245, 31/295.

**Claridad de la solicitud:**

*El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción."*

*Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple."*

La materia reclamada en las reivindicaciones 6 a 7 y 9 a 17 no se encuentra enteramente soportada por la descripción. El mencionar que se van a emplear ciertos antígenos en una composición dada no quiere decir que esto constituya una invención, más bien parece expresar una intención hacia futuro por parte del solicitante. Tras la lectura de toda la descripción no se encontró que las formulaciones reclamadas en las cláusulas en cuestión estén definidas a través de sus componentes ni de la proporción de éstos en la mezcla. Así mismo, ninguna de las formulaciones de las realizaciones preferenciales empleadas en los ensayos de inmunogenicidad (figuras 1 a 8) contienen antígenos tipo EBV(gp30), HAV (HM-175), VZV (gpl), HCMV (gB685 o pp65), SAG1 o TG34.

Por lo anterior se conceptúa que las reivindicaciones 6 a 7 y 9 a 17 no cumplirían con el requisito de claridad estipulado en el artículo 30 de la Decisión 486 y se recomienda eliminarlas del capítulo reivindicatorio.

**Determinación del estado de la técnica:**

*El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de Patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

*Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".*

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 7 de septiembre de 1999, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el estado de la técnica, entendiendo como estado de la técnica la definición provista en el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y las excepciones fijadas en el artículo 17 de la misma.

Se encontró como anterioridades (documentos cuya fecha de publicación es anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud de patente sobre la cual se reivindica prioridad o de la fecha de presentación de esta solicitud) que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

| Nº | Documento                                        | Título                                                                                                                                                       | Fecha de Publicación |
|----|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1  | US 5855891                                       | ICHIMERIC PAPILLOMAVIRUS-LIKE PARTICLES                                                                                                                      | 9 de enero de 1997   |
| 2  | WO95/17209                                       | VACCINES                                                                                                                                                     | 29 de junio de 1995  |
| 3  | Miklosa et al. J. gen. Virology, Vol.79, 353-361 | Herpes Simplex virus type 1 glycoproteins gB, gC y gD are major targets for CD4 Tlymphocyte cytotoxicity in HLA-DR expressing human epidermal keratinocytes. | 1998                 |
| 4  | Valenzuela et al. Biotechnology 3, 323-328       | Antigen engineering in yeast: Sintesis and assembly of hybrid Hepatitis B surface Antigen-Herpes simplex 1 gD particles                                      | 1985                 |

1/7 +22  
3

### **Evaluación de los requisitos de Patentabilidad:**

*El Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el cual establece: "Los Países Miembros otorgarán Patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

Se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

### **Evaluación de Nivel Inventivo:**

*El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".*

El Nivel Inventivo se evaluó por comparación entre lo solicitado y encontrado en el estado de la técnica y que se relaciona con el objeto reivindicado y de acuerdo con la definición de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud en estudio reclaman composiciones de vacunas que comprenden el antígeno de gD de Herpes simplex (HSV), un antígeno L1 de papiloma humano (HPV) en forma de proteína de fusión o de un truncado más un coadyuvante estimulador Th1. seleccionado entre 3DMPL tamaño partícula <100nm, QS21, QS21+colesterol+CpG.

Tal como se había expresado en el concepto técnico 1274 el documento US 5,855,891 de ahora en adelante D1, divulga partículas quiméricas de virus en las que se emplean epítopes conformacionales L1 y L2 de papiloma humano específicamente HPV6, fusionados con otras proteínas para obtener un mayor espectro de acción. También se menciona el empleo de epítopes E6 y E7 de HPV en la generación de las partículas virales. Adicionalmente uno de los socios de fusión sugeridos en D1 es Herpes simplex (HSV).

El solicitante expresa en su respuesta del 9 de noviembre que no existe ninguna sugerencia en la anterioridad D1 para efectuar una combinación específica entre HSVgD y HPV L1, ni que esta supondría una combinación eficaz.

Con la lectura de cualquiera de los documentos D3 y D4 se encuentra que el antígeno gD de HSV es ampliamente conocido en el estado de la técnica y que tanto su inmunogenicidad como las proteínas de fusión que comprendían éste y otros antígenos habían sido divulgados una década antes de la primera realización de la presente invención. Ahora bien, siendo que documento D1 ya había divulgado partículas quiméricas de virus empleando epítopes conformacionales L1 de papiloma humano fusionados con otras proteínas, y había sugerido como socios de fusión antígenos de Herpes simplex (HSV), resulta obvio para una persona versada en la materia fusionar cualquiera de los antígenos de papiloma divulgados en D1 con los antígenos de HSV ampliamente conocidos como gD. →

Adicionalmente, en la presente solicitud no existen datos que demuestren que mediante la combinación reclamada en las reivindicaciones 1 a 5 se presente un resultado sorprendente que constituya un salto cualitativo sobre las formulaciones del estado de la técnica.



118 122

Por otra parte, las vacunas de las reivindicaciones 3 y 4 contienen un adyuvante estimulador de la respuesta Th1, en donde el adyuvante estimulador es seleccionado entre 3DMPL con un tamaño de partícula <100nm, QS21 y una mezcla de QS21+colesterol+CpG. Los adyuvantes estimuladores de la respuesta Th1, tales como 3DMPL, saponinas, QS21 para potenciar la respuesta inmune a un antígeno dado, son empleados comúnmente en la elaboración de vacunas. Esto, debido a que la respuesta Th1 a través de interferón alfa esta asociada con respuestas protectivas frente a patógenos intracelulares, tal como se evidencia en el Documento WO95/17209, el cual divulga el empleo de 3DMPL y QS21 en vacunas que contienen antígenos de HSV (gD) en forma de emulsión O/W con el objeto de obtener respuestas inmunológicas mejoradas.

Siendo que en la anterioridad D2 ya había sido divulgado el efecto de los adyuvantes 3DMPL y QS21 en vacunas conteniendo el antígeno gD de HSV, resulta obvio para una persona medianamente versada en el desarrollo de vacunas, adicionar estos mismos adyuvantes a composiciones que contienen el antígeno gD de HSV + el epítipo L1 de HPV.

De esta forma la materia contenida en las reivindicaciones 1 a 5 carecería de nivel inventivo.

La respuesta al problema técnico que se pretendía resolver, que era proveer vacunas combinadas para la prevención frente a infecciones por virus de papiloma humano (HPV) resulta derivado de la combinación de las partículas virales divulgadas en D1, con el antígeno gD de HSV (a partir de D3 o D4 ó de conocimientos de persona versada de la técnica) y la adición de adyuvantes Th1 ampliamente empleados en formulación de vacunas como se divulga en D2.

Como se observa, el objeto de esta solicitud podría resultar obvio para una persona del oficio normalmente versada en la materia y derivarse de manera evidente del estado de la técnica.

En conclusión los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

| Nº | Documento                                        | Reivindicaciones afectadas | Requisito que afecta |
|----|--------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|
| 1  | US 5855891                                       | 1 a 5                      | Nivel inventivo      |
| 2  | WO95/17209                                       | 3 a 4                      | Nivel inventivo      |
| 3  | Miklosa et al. J. gral Virology, Vol.79, 353-361 | 1 a 5                      | Nivel inventivo      |
| 4  | Valenzuela et al. Biotechnology 3, 323-326       | 1 a 5                      | Nivel inventivo      |

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

114  
5  
124

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

*Clara C. Castellanos de Jaimes*  
**CLARA C. CASTELLANOS DE JAIMES**  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 29 DIC. 2005

|                                     |                                                |                   |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| <b>CONCEPTO TÉCNICO</b><br>Nº: 2016 | <b>EXAMINADOR TÉCNICO</b><br>Código Nº: 202063 | <b>2005-12-19</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|

~~W. 9/2/05~~

120

## ARTICLES

# Herpes simplex virus type 1 glycoproteins gB, gC and gD are major targets for CD4 T-lymphocyte cytotoxicity in HLA-DR expressing human epidermal keratinocytes

Z Mikloska and AL Cunningham

Centre for Virus Research, Westmead Institutes for Health Research, Westmead Hospital, Australia.

T lymphocytes are the main mediators of the protective immune response in recurrent herpes simplex. Early in the development of recurrent lesions, macrophages and CD4 T lymphocytes predominate in the mononuclear infiltrate surrounding infected epidermal cells. Human epidermal keratinocytes allow herpes simplex virus type 1 (HSV-1) replication and human leukocyte antigen (HLA)-DR is strongly expressed in vivo. In vitro, their pretreatment with IFN-gamma induced HLA-DR expression and partially reversed major histocompatibility complex class I down-regulation by the virus. Mononuclear cell cytotoxicity for these cells was mediated predominantly by CD4 and also by CD8 T cells. Late HSV-1 proteins were the major targets for CD4 CTL, while CD8 CTL predominantly targeted early HSV-1 proteins. Here it is shown that both mononuclear and CD4 CTL consistently recognized the major HSV-1 glycoproteins, gB, gC, gD and gH, using IFN-gamma-pretreated keratinocytes infected with vaccinia virus-HSV glycoprotein recombinants (VvgB, VvgC, VvgD or VvgH). CD4 cytotoxicity was highest for VvgD-infected keratinocytes, followed by VvgB or VvgC and then VvgH in seven patients. CD4 CTL from two of 13 patients also recognized an epitope in the HSV tegument protein VP16, demonstrated by comparing cytotoxicity for the partial deletion mutants RP3 or RP4 and the parental RP1 HSV strain. In summary, the major HSV glycoproteins gB, gC and gD were consistently the major targets for CD4 CTL in VvgB-, VvgC-, VvgD- and VvgH-infected, IFN-gamma-pretreated human epidermal keratinocytes in vitro.

## **Antigen Engineering in Yeast: Synthesis and Assembly of Hybrid Hepatitis B Surface Antigen-Herpes Simplex 1 gD Particles**

Pablo Valenzuela<sup>1</sup>, Doris Colt<sup>1</sup>, M. Angelica Medina-Selby<sup>1</sup>, Ching H. Kuo<sup>1</sup>, Gary Van Nest<sup>1</sup>, Rae Lyn Burke<sup>1</sup>, Paulina Bull<sup>1</sup>, Mickey S. Urdea<sup>1</sup> & Pierre V. Graves<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chiron Research Laboratories, Chiron Corporation, 4560 Horton Street, Emeryville, CA 94608

**A new approach for antigen presentation and polyvalent vaccines is tested. The idea is to recombine the gene of a second immunogen with that of hepatitis B surface antigen so that the second immunogen is assembled into, and presented on the surface of the HBsAg particle. We describe here the synthesis and assembly in yeast of a model hybrid particle containing both, hepatitis B virus and herpes simplex virus surface antigens.**