

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0066605 00000006 Folios: 4
Fecha (FHO): 2005-02-24 16:16:09
Trámite : 002 PATENTES D 1 REVISIÓN/ 444 RESPUESTA
Asistencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Código 02-01-444
Expediente No. 00-66.605
Solicitud de Patente
SmithKline Beecham
Biologicals s.a.

En relación con el expediente de la referencia y dando cumplimiento a la última providencia recaída sobre este asunto por medio del presente escrito me permito manifestarles lo siguiente:

1. El D1 divulga solo que una proteína o péptido HSV puede usarse en fusión con HPV12. Esta es una proteína o péptido no especificado para herpes simplex. Obsérvese que hay cerca de 100 transcriptos y más de 70 marcos abiertos de lectura transnacionales son codificados por el genoma HSV1. Por lo tanto, la selección de HSVgD ^{con un péptido} no es trivial.
2. El documento D4 (Valenzuela) se refiere a una combinación la partícula de antígeno de superficie de hepatitis B con HSV21D. No hay ninguna evidencia de que HSVgD podría mezclarse con un antígeno diferente, en particular con un antígeno de papilomavirus humano para producir una composición de vacuna eficaz. El Examinador no ofrece ninguna base de extrapolación de combinaciones con hepatitis B para hacer combinaciones con antígenos HPV.
3. Mikloska divulga que HSV1_{gB}, _{gC} son objetivos mayores para citotoxicidad del linfocito-T CD4. Este artículo no hace ninguna mención para hacer vacunas de combinación. En D3 no se sugiere combinar ningún antígeno con un antígeno

HPVL1, ni mucho menos específicamente un antígeno gD. Por ello no es posible llegar a la combinación reclamada de antígenos HPV y HSV considerando D1 con D3 y/o D4.

4. Tampoco, ninguno de D3 o D4 divulga en estos artículos el uso de un adyuvante TH1. El D1 no hace ninguna mención del antígeno TH1.
5. Además, el D2 no ofrece un punto de partida para la presente invención, dado que no se mencionan vacunas de combinación que comprendan HPV y HSV, y por lo tanto, ninguna mención de vacunas que comprendan gD y HPVL1.
6. La sociedad solicitante considera que el Examinador se fundamenta en pura intuición para combinar los documentos anteriores con el fin de llegar a la presente invención. Es de anotar que el Examinador necesita combinar D1 con D2 y D3 o D4 para llegar a la presente invención.
7. La presente invención ofrece claras ventajas sobre la técnica anterior en el sentido de que provee composiciones inmunogénicas efectivas que comprenden tanto antígenos HPV como HSV. Combinar dos antígenos no es trivial y se ha demostrado que lleva a interferencia entre antígenos, de modo que puedan reducirse las propiedades inmunogénicas de antígenos en combinación. Si se requiere, podemos suministrar evidencia de ello.
8. Para información, en caso de que sea convincente de algún modo, este caso ha sido concedido por la Oficina de Patentes de EE.UU. (US8936255) y permitido por la Oficina de Patentes Europea.
9. En virtud de lo expuesto en el punto anterior, para que sea objeto de estudio en esta solicitud adjuntamos el nuevo capítulo reivindicatorio aceptado por la Oficina de Patentes europea.
10. Teniendo en cuenta lo dispuesto por el Consejo de Estado en sentencia proferida dentro del Expediente No. 7684 el 22 de Octubre de 2004 y acogida por esa Superintendencia mediante memorando interno de fecha 22 de Diciembre de 2004 dirigido a los funcionarios de la Delegatura de Propiedad

Solo tiene q' aportar de D1 buscar los antígenos de HSV

- En la presente solicitud no se presenta como el problema a solucionar
- Ni tampoco se presenta evidencia q' se han superado estos problemas con el.

Industrial, no se hace necesario acompañar comprobante de pago por concepto de modificación de la solicitud por cuanto el nuevo pliego reivindicatorio se presenta a instancia de la Superintendencia en cumplimiento de lo ordenado por el artículo 45 de la Decisión 486.

Renuncio al término faltante de traslado, y les solicito conceder el privilegio de patente de invención aquí tramitado.

De Ustedes Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2.978 del C.S.J.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición de vacueta indica para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones de papillomavirus humano e infecciones del virus herpes simplex, que comprende:

- (a) un antígeno del virus herpes simplex (HSV) 2gD; y
- (b) un antígeno de papillomavirus (HPV) L1

junto con un adyuvante el cual es un estimulador preferencial de respuesta de la célula TH1, en donde la composición no contiene un antígeno de hepatitis B.

2. Una composición de vacuna según la reivindicación 1, que adicionalmente comprende un vehículo.

3. Una composición de vacuna según la reivindicación 1 ó 2, en la cual el estimulador preferencial de la respuesta de la célula TH1 es seleccionado del grupo de adyuvantes compuestos por: lípido A monofosforil acilado 3 Dg-O, lípido A monofosforil acilado De-O, en donde el tamaño de las partículas del lípido A monofosforil acilado De-O es preferiblemente de aproximadamente o menos de 100 nm, QS21, una mezcla de QS21 y colesterol y un oligonucleótido CpG.

4. Una composición de vacuna según la reivindicación 3, en la cual el estimulador preferencial de repuesta de la célula TH1 es lípido A monofosforil acilado 3 De-O.

5. Una composición de vacuna según la reivindicación 4, que adicionalmente comprende alumn.

6. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el antígeno HSV es un truncado de HSV-2 gD

7. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el antígeno del virus de papiloma humano se deriva de HPV 6.

8. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el antígeno del virus de papiloma humano se deriva de HPV 11

9. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el antígeno del virus de papiloma humano se deriva de HPV 16.

10. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde el antígeno del virus de papiloma humano se deriva de HPV 18.

11. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en la cual el vehículo es seleccionado del grupo compuesto por hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y tocoferol y un aceite en emulsión de agua.

131
126

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

**EXPEDIENTE N° 00-88605
A61K 31/295, 39/245
CONCEPTO TÉCNICO N° 740**

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se conceptúa que

1. DOCUMENTOS ESTUDIADOS:

Para el presente estudio se tendrá en cuenta:

- La descripción (Folios: 4 a 51)
- Las reivindicaciones 1 a 11 (folio 130) que reemplazan las reivindicaciones 1 a 11 (folios 117-118).
- Concepto técnico 1274 de 1 de septiembre de 2005-12-16
- Respuesta al concepto técnico 1274 radicada el 9 de noviembre de 2005.
- Concepto técnico 2016 de 29 de diciembre de 2005.
- Respuesta al concepto técnico 2016 radicada el 24 de febrero de 2006.
- De acuerdo con los artículos 9 a 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se acepta la prioridad reivindicada sobre las solicitudes GB N° 9921146,8. de 7 de septiembre de 1999.

2. OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición de vacuna que comprende un antígeno gD del virus del Herpes simplex 2(HSV-2gD) más el antígeno L1 de papiloma humano (HPV) junto con un coadyuvante estimulador Th1 tal como QS21, 3DMPL, CpG. El antígeno de HPV de las composiciones mencionadas se puede derivar de HPV6, HPV11, HPV16, o HPV18 y el antígeno de HSV puede ser un truncado de HSV-2 gD. De igual manera las formulaciones pueden comprender alum y presentarse en un vehículo tal como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio y tocoferol y una emulsión tipo aceite en agua (O/W).

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

3. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que 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

27
132

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 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

*Si se trata de una solicitud colombiana esta fecha corresponde también a la fecha de presentación de la solicitud colombiana aún sin haber sido publicada o sin habersele cumplido el plazo previsto en el art.40.

4. EVALUACIÓN DE LOS REQUISITOS DE PATENTABILIDAD

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "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."

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

4.1. NIVEL INVENTIVO

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone 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".

Las reivindicaciones 1 a 4 de la solicitud en estudio reclaman composiciones de vacunas que comprenden el antígeno de gD 2 de Herpes simplex (HSV), un antígeno L1 de papiloma humano (HPV) más un coadyuvante estimulador Th1, seleccionado entre 3DMPL, QS21, QS21+colesterol+CpG.

El documento US 5,855,891 o 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 dentro de los cuales se mencionan epítopes E6 y E7 de HPV y proteínas provenientes de otros agentes infecciosos tales como Herpes simplex (HSV) para la generación de las partículas virales.

Los antígenos de superficie de HSV son ampliamente conocidos en el estado de la técnica y tanto su inmunogenicidad como las proteínas de fusión comprendiendo gD y otros antígenos habían sido divulgados una década antes de la primera realización de la presente invención (Miklosa et al. 1985, Valenzuela et al. 1988 y conocimientos del técnico en la materia). Ahora bien, siendo que documento D1 ya había divulgado epítopes conformacionales L1 de papiloma humano fusionados con otras proteínas, y había sugerido como socios de fusión antígenos de Herpes simplex (HSV), la selección del antígeno gD entre los antígenos HSV conocidos es el resultado ensayos sistemáticos propios de la actividad investigativa, que no requieren ningún tipo de actividad inventiva.

Por otra parte, la vacuna de la reivindicaciones 3 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 protectoras 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 lo anterior encontramos que la combinación de un antígeno de herpes simplex con un antígeno de papillomavirus L1 y un adyuvante Th1 se deriva evidentemente del estado de la técnica por las siguientes razones:

- ❖ La anterioridad D1 al proponer los antígenos de HSV como socios para L1 no indica que pueda presentarse una interferencia antigénica si no por el contrario, considera que la combinación L1-ag HSV es apropiada para aumentar el espectro de las vacunas basadas en antígenos L1 de HPV. Por esto se establece que el solicitante sí encuentra una motivación para efectuar la combinación de los antígenos L1 con ag conocidos de HSV.
- ❖ En ningún aparte de la presente solicitud se presenta el problema de la Interferencia entre antígenos como el problema a resolver. Inclusive ninguno de los ensayos divulgados en la descripción tiene como objeto identificar posibles interferencias entre los antígenos de HPV y HSV, como tampoco proponen soluciones a aquellas que se pudieran presentar.
- ❖ Los estimulantes Th1 son conocidos en el ámbito del desarrollo de vacunas y son empleados con el objeto de complementar la respuesta inmune generada por el antígeno (WO 94/ 00153, GB 220211, EP 0689454, WO 96/33739, WO 96/02555). Más específicamente la anterioridad D2 ya divulgaba el uso el

129
134

efecto de los adyuvantes 3DMPL y QS21 en vacunas conteniendo el antígeno gD de HSV, luego ya se sabía que no existía una incompatibilidad química y que era completamente factible introducir estos adyuvantes en composiciones con el antígeno gD y L1 y obtener así una respuesta inmune potenciada.

- ✦ En la presente solicitud no existen datos que demuestren que mediante la combinación reclamada en las reivindicaciones 1 a 4 se presente un resultado sorprendente o inesperado, los resultados obtenidos en los ensayos realizados, que además no corresponden exactamente a la composición reivindicada en 1, demuestran que la combinación VLP-16 + VLP-18+ gD + 3-MPL genera efectivamente una respuesta inmune (resultado que ya se esperaba desde la sugerencia en D1), pero no representa ninguna ventaja cuali/cuantitativa sobre el estado de la técnica, es decir los resultados obtenidos eran los esperados.

De esta forma la materia contenida en las reivindicaciones 1 a 4 y por ende sus dependientes carecerían de nivel inventivo a la luz del artículo 18 de la Decisión 486.

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 11	Nivel Inventivo
2	WO95/17209	1 a 11	Nivel Inventivo

5. RESPUESTA A LOS ARGUMENTOS DEL SOLICITANTE

En resumen el solicitante argumenta que su invención si posee Nivel Inventivo por las siguientes razones:

5.1. La presente invención ofrece claras ventajas sobre la técnica en el sentido en que provee composiciones inmunogénicas efectivas que comprenden tanto antígenos HPV como HSV. Combinar antígenos no es trivial y se ha demostrado que lleva a interferencia entre antígenos, de modo que puedan reducirse las propiedades inmunogénicas de antígenos en combinación.

sol.

Tal como se mencionó en el numeral 4.1, tras el análisis de todo el contenido de la presente solicitud se encuentra que en ningún aparte de ésta se presenta el problema de la interferencia entre antígenos como el problema a resolver. Incluso ninguno de los ensayos divulgados en la descripción tiene como objeto identificar posibles interferencias entre los antígenos de HPV y HSV, como tampoco proponen soluciones a aquellas que se pudieran presentar

5.2. El examinador se fundamenta en pura Intuición para combinar los documentos anteriores con el fin de llegar a la presente invención. Es de anotar que el examinador necesita combinar D1 con D2 y D3, o D4 para llegar a la presente invención.

sol

En el concepto técnico 2016 de 29 de diciembre de 2005 quedó claro que el antígeno gD de HSV es ampliamente conocido en el estado de la técnica, y los documentos D3 y D4 se citan como anterioridades secundarias para demostrar que esta información hace parte de los conocimientos de una persona versada en la materia por cuanto la clasificación y la inmunogenicidad de los antígenos derivados de HSV habían sido divulgados una década antes de la primera realización de la presente invención. Los documentos D3 y D4 son solo ejemplos de los muchos en los que se divulgan los antígenos derivados de HSV, luego un técnico en la materia conoce esta información y sin mayor esfuerzo puede seleccionar un antígeno de HSV para efectuar la combinación antigénica previamente sugerida por D1.

Es más, cuando se expuso que el problema técnico se derivaba del estado de la técnica se mencionó: "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." Así las cosas es claro que un técnico en la materia sabe cuales son los antígenos que debe emplear para efectuar la combinación propuesta por la anterioridad D1.

Por las razones expuestas anteriormente se recomienda negar el privilegio de patente para las siguientes reivindicaciones: 1 a 11 del folio 130 debido a que no cumplen el requisito de Nivel Inventivo exigido en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones.

EXAMINADOR TÉCNICO Código # 202063	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	FECHA 2006-05-05
---------------------------------------	------------------------------------	---------------------