

**Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Bogotá, D.C.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-066606- -00010-0000
Fec: 2006-07-07 16:34:06 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Cve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSRESRECU Folios: 12

**Re.: Código 02-01-412
Expediente No. 00-66.606
Solicitud de Patente
SmithKline Beecham Biologicals s.a.**

En relación con el Expediente de la referencia y actuando como Apoderado de la sociedad **SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS S.A.** domiciliada en Rixensart, Bélgica por medio del presente escrito me permito manifestarle que Interpongo **RECURSO DE REPOSICION** contra la Resolución No. 15816 de Junio 16 de 2006 mediante la cual ese Despacho resolvió negar el privilegio de patente de invención cuyo título es **VACUNAS POLIVALENTES QUE COMPRENDEN ANTIGENOS DE HSV Y HPV.**

El propósito de este escrito es el que Usted revoque en su totalidad la providencia recurrida y en su lugar conceda el privilegio de patente de invención solicitado por cuanto cumple con todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la ley.

I. FUNDAMENTOS DE HECHO

1. El día 5 de Septiembre de 2000, actuando a través de apoderado la sociedad belga **SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICLAS S.A.**, solicité la concesión de privilegio de patente de invención para el producto denominado **NUEVA COMPOSICIÓN**, reivindicando prioridad de la solicitud de patente británica No. GB 9921147.8 de Septiembre 7 de 1999.
2. A esta solicitud le correspondió el número de radicación 00066606.



3. Mediante auto No. 3186 de Noviembre 7 de 2000 se me requirió para que modificara al título de la solicitud pues es inicialmente presentado era "muy general, no permite precisar cual es el objeto de la solicitud.....una opción para la modificación puede ser Vacunas polivalentes que comprenden antígenos de HSV y HPV."
4. Con mi escrito radicado el 18 de Diciembre de 2000, entre otros, modifiqué el título de la solicitud de conformidad con lo sugerido por la División de Nuevas Creaciones, es decir, **VACUNAS POLIVALENTES QUE COMPRENDEN ANTÍGENOS DE HSV Y HPV**
5. El extracto de la solicitud fue publicado en la Gaceta de Propiedad Industrial No. 527 de Abril 30 de 2003, y el 11 de Junio de 2003 solicité que se efectuara el correspondiente examen de patentabilidad. No se presentaron oposiciones por parte de terceros contra esta solicitud.
6. A través del oficio No. 7997 de Septiembre 8 de 2005 la División de Nuevas Creaciones se notificó el concepto técnico 1347 el cual objetó la patentabilidad del objeto de esta solicitud por haber encontrado la anterioridad WO85/17209 y los artículos publicados Tindle et. al. Virology Volume 200, Issue 2 pag. 547- a 557 y Londoño et. al. Vaccine Vol 14, issue 6, pag. 545 a 552, las cuales, según esa División, afectaban el nivel inventivo de la presente solicitud.
7. El oficio 7997 fue contestado a través de mi escrito radicado el 5 de Diciembre de 2005 modificando el capítulo reivindicatorio y presentando argumentos en contra de las opiniones expresadas en el concepto técnico.
8. A través del oficio No. 532 de Enero 19 de 2006 la División de Nuevas Creaciones se notificó un nuevo concepto técnico 2089 el cual determinó nuevamente objetó la patentabilidad del objeto de esta solicitud por haber encontrado las anterioridades mencionadas en el primer concepto técnico, desestimando los argumentos presentados.
9. El oficio 532 fue contestado con mi escrito radicado el 7 de Marzo de 2006 modificando otra vez el capítulo reivindicatorio y presentando argumentos en contra de las opiniones expresadas en el concepto técnico.

10. Ahora a través de la Resolución No. 15816 de Junio 16 de 2008 emitida por el Superintendente de Industria y Comercio (E) se resuelve negar el privilegio de patente de invención para el producto NUEVA COMPOSICIÓN solicitado, ignorando el cambio de título que la misma División había propuesto y aceptado por la sociedad solicitante, ratificando la opinión de que la presente solicitud carece de nivel inventivo debido a la previa existencia de las anterioridades citadas en los conceptos técnicos expedidos por la División de Nuevas Creaciones.

— FUNDAM.

11. Con respecto al nivel inventivo, la prueba es si es obvio tratar con expectativa razonable de éxito. En el presente caso, ninguno de los documentos de la técnica anterior ofrece ninguna expectativa de éxito para la producción de una vacuna de combinación según se describe en la reivindicación 1, en donde la respuesta inmune generada por la vacuna es a un nivel en el que aún se observa el efecto protector de ambos antígenos.

x algo
basan
en la
antecedencia

En particular, en la fecha de prioridad de la solicitud, la persona versada en la técnica estaría preocupada acerca del riesgo de interferencia entre el antígeno, y específicamente, que la combinación de estos dos antígenos resulten en inmunogenicidad reducida de la vacuna.

pero la
vitaron

12. Adjuntamos con este recurso los resultados de un experimento realizado combinando partículas L1 en forma de virus (VLP) de HPV 16 y HPV 18 con la proteína E7 de HPV 16. Se provee tres gráficas que muestran la respuesta contra HPV 16 L1, HPV 18 L1 y HPV 18 E7. En particular, sírvanse llamamos la atención del Sr. Superintendente en cuanto a la gráfica relacionada con la respuesta de anticuerpos a E7.

MA
A
SA

DE
9/11

El Grupo 2 representa la respuesta solo a E7, y el Grupo 3 es la respuesta cuando se combina E7 con HPV 16 y HPV 18 VLP. Puede observarse que la respuesta E7 generada en ausencia de HPV 16 y 18 es 60,000 EU/ML.

Sin embargo, cuando se combina HPV 16 y 18 L1 VLP (Grupo 3), la respuesta inmune cae esencialmente a cero. Por ello, la combinación de HPV 16 y 18 inhibe completamente la respuesta de anticuerpos a E7. En otras palabras, HPV 16 y 18 causan interferencia significativa a la respuesta de anticuerpos contra otra proteína HPV, HPV E7.

13. Más en general, la dificultad de interferencia entre antígenos está bien documentada. Por ejemplo, la publicación de Chokephaibulkit (*Journal of the Medical Association of Thailand*, Agosto, 2002; 85 suplemento 2: 6 líneas 4-9) indica lo siguiente:

"La combinación de muchas vacunas puede interferir con las propiedades de cada antígeno en particular" (líneas 3-4 del abstracto).

Se adjunta una copia del extracto.

14. El problema de la interferencia del antígeno también lo resalta la patente Europea EP0339867B1 (*Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute*). En la página 2 líneas 39-45 los inventores manifiestan que:

"Recientemente, se han realizado activamente muchos intentos para desarrollar vacunas capaces de prevenir una pluralidad de enfermedades objetivo solo a través de una inoculación, es decir, vacunas polivalentes (vacunas combinadas).... Sin embargo, dicha combinación reduce algunas veces las inmunogenicidades de las vacunas (acción de interferencia). Este es un obstáculo mayor para el desarrollo de una vacuna polivalente".

Adjuntamos únicamente la cubierta y la primera página de la descripción de esta patente.

15. De los anteriores argumentos y datos, y en particular, dados los hechos relacionados con interferencia HPV E7, debemos decir que la interferencia de antígenos era un problema generalmente reconocido en la técnica cuando se hizo la presente invención. Donde??

16. El Examinador arguye que las Figuras 1 y 3 muestran interferencia entre los antígenos HPV y HBV. Sin embargo, tal como se ha discutido repetidamente por medio de los Ejemplos, las diferencias en respuesta inmune entre los antígenos administrados en combinación frente administración separada no fueron estadísticamente significativas. ¿cuales? BC

Por lo tanto, la presente solicitud contiene datos que demuestran que una respuesta de anticuerpos significativa se produce contra cada componente. A la luz de entender en la técnica respecto a la interferencia, no se podría predecir este resultado positivo.

17. De tal manera, creemos que el objeto materia de esta reivindicación tiene suficiente nivel inventivo sobre la técnica anterior.

→ En la técnica anterior
cuáles son los resultados?
→ D2 dice que las vacunas HBcAg - E7 (16) HPV pueden ser usadas
de presentar antígenos HB y E7 a la mucosa y al sistema inmune
sistémico (no habría que esperar la supresión antigénica).

18. En consecuencia, le solicito acoger las pretensiones de este escrito, revocar la resolución recurrida y en su lugar proferir la concesión del privilegio de patente de invención tramitado.

II. FUNDAMENTOS DE DERECHO

1. Decisión 488 de la Comunidad Andina de Naciones.
2. Decreto 2591 de Diciembre 13 de 2000.
3. Resolución 210 de enero 15 de 2001.
4. Código Contencioso Administrativo, y demás normas complementarias.

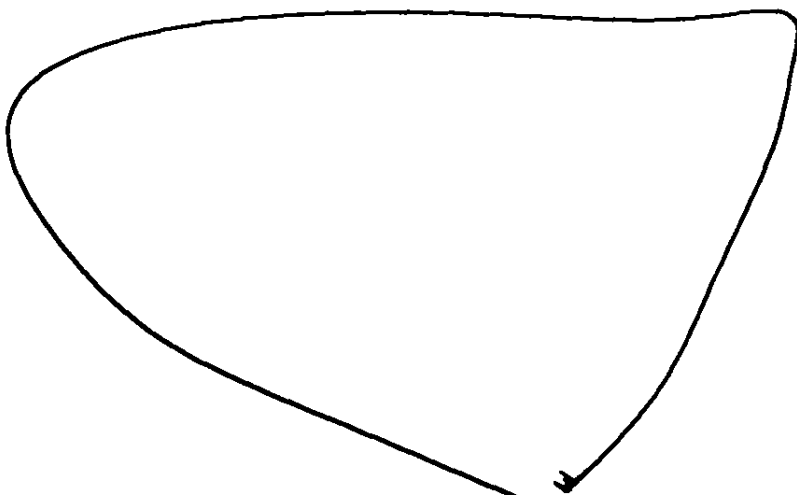
Recibiré notificaciones en la Carrera 13 No. 37-43 Piso 12 en Bogotá, D.C., o en su Despacho.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
C.C. No. 17.017.671 de Bogotá
T.P. No. 2978 del C.S.J.



El anterior memorial fue presentado personalmente por
Genaro de Jesús Castillo Grau
quien se identificó con la C/ de C. No. 17.017.671
de Bogotá
Tarjeta Profesional No. 2478 - C.S. de Ing.
Bogotá, D.C. 7 JUL 2006
El Notario Veintiseis
Gustavo Samper Rodríguez



Apéndice 1

Inmunogenicidad comparativa de HPV Ags/conabos E7 formulados con Alum/3D-MPL

El experimento probó específicamente un HPV 16 VLP comprendía una proteína L1 combinada con HPV 18 VLP comprendida por una proteína L1 truncada y HPV 18 E7. Todas las formulaciones fueron adyuvadas. Los Grupos 1 y 2 son los controles solo para proteínas tempranas y tardías, respectivamente. Los Grupos 3, 4 y 5 combinan una cantidad constante de proteína VLP con una dosis en aumento de proteína E7. Las formulaciones fueron inyectadas en ratones y se determinó la respuesta inmune.

Grupos	Formulaciones
1	HPV16-L1trVLP (2µg) HPV18-L1trVLP (2µg) / AS04D
2	16E7 (2µg) / AS04D → Solo E+
3	HPV16-L1trVLP (2µg) HPV18-L1trVLP (2µg) 16E7 (2µg) / AS04D
4	HPV16-L1trVLP (2µg) HPV18-L1trVLP (2µg) 16E7 (5µg) / AS04D
5	HPV16-L1trVLP (2µg) HPV18-L1trVLP (2µg) 16E7 (10µg) / AS04D

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo de Inmunización

Se inmunizaron grupos de 10 ratones por vía intramuscular, dos veces a intervalos de 3 semanas con varias formulaciones basadas en Ag (1/10HD). La respuesta del anticuerpo a HB, E7 y VLP Ag y el perfil isotópico inducida por medio de vacuna fue monitoreada por ELISA en el día 14 posterior a la inmunización.

182 ~~7/1/82~~

Serología en ratones

Serología Anti-E7

La cuantificación del anticuerpo E7 se hizo por medio de ELISA utilizando 2M de PD1/3 16E7 como antígeno de recubrimiento. Se usaron soluciones de antígeno y anticuerpos a 100 µl por pozo. El antígeno se diluyó a una concentración final de 0,5 µg/ml en PBS y se adsorbió de un día a otro a 4°C a los pozos de placas de microtítulo de 96 pozos (Maxisorb Immuno-plate, Nune, Dinamarca). Luego, las placas fueron incubadas durante 1 hora a 37°C con PBS que contenía 1% de albúmina de suero bovino y 0,1% Tween 20 (tamponador de saturación). A las placas recubiertas con E7 se agregaron diluciones dobles de suero (comenzando en dilución 1/100 o 1/400) en el tamponador de saturación, y se incubaron durante 1 hora y 30 minutos a 37°C. Las placas se lavaron 4 veces con PBS 0,1% Tween 20 y a cada pozo se agregó Ig, IgG1, IgG2 a, IgG2b anti ratón conjugado con biotín (Amersham, UK), diluido 1/1500 en tamponador de saturación y se incubó durante 1.30 a 37°C. Luego de un paso de lavado, se agregó complejo de peroxidasa biotinilada con streptavidin (Amersham, UK) diluido 1/5000 por 30 minutos más a 37°C. Las placas se lavaron como se dijo arriba y se incubaron durante 20 minutos con una solución de benzidina de Tetrametil (TMB) (Biorad, USA) diluida 2 veces en tamponador de Citrato (0,1 M pH= 5,8). La reacción se detuvo con H₂SO₄ 0,5 N y se leyó a 450/630 nm. Los títulos ELISA fueron calculados de una referencia de SoftmaxPro (utilizando una ecuación de 4 parámetros) y se expresaron en EU/ml.

Serología Anti-VLP16 y anti VLP18

La cuantificación de anticuerpos anti-VLP16 y anti-VLP18 se hizo por medio de ELISA usando VLP16 503/1 (20/12/99) y VLP18 504/2 (25/10/99F) como antígenos de recubrimiento. Se utilizaron soluciones de antígeno y anticuerpo a 50 µl por pozo. El antígeno se diluyó a una concentración final de 0,5 µg/ml en PBS y se adsorbió de un día a otro a 4°C a los pozos de placas de microtítulo de 96 pozos (Maxisorb Immuno-plate, Nune Denmark). Luego, las placas fueron incubadas durante 1 hora a 37°C con PBS que contenía 1% de albúmina de suero bovino. A las placas recubiertas con VLP se agregaron diluciones dobles de suero (comenzando en dilución 1/400) en el tamponador de saturación, y se incubaron durante 1 hora y 30 minutos a 37°C. Las placas se lavaron 4 veces con PBS 0,1% Tween 20 y a cada pozo se agregó Ig anti ratón conjugado con biotín (Amersham, UK), diluido 1/1500 en tamponador de saturación y se incubó durante 1 hora y 30 min a 37°C. Luego de un paso de lavado, se agregó complejo de peroxidasa biotinilada con streptavidin (Amersham, UK) diluido 1/1000 en tamponador de saturación por otros 30 minutos adicionales a 37°C. Las placas se lavaron como se dijo arriba y se incubaron durante 20 minutos con una solución de fenilendiamina (Sigma) 0,04% H₂O₂ 0,33% en 0,1% Tween 20, 0,05M tamponador de citrato pH= 4,5). La reacción se detuvo con H₂SO₄ 2 N y se leyó a 490/630 nm. Los títulos ELISA fueron calculados de una referencia de SoftmaxPro (utilizando una ecuación de 4 parámetros) y se expresaron en EU/ml.

J. Med. Assoc. Thai 2002 Ago, 85 Sppl 2: S004-9

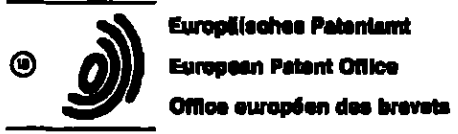
Vacunas de Combinación

Chokephaibulkit K.

Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia.

Recientemente, múltiples vacunas individuales se unieron en una jeringa. Esto es ideal para simplificar la administración de vacunas y reducir la angustia emocional de inyecciones múltiples. Sin embargo, la combinación de muchas vacunas puede interferir las propiedades de cada antígeno individual y complicar el programa. De estudios anteriores, la mayoría de las combinaciones de vacuna difteria-tétano-pertusis (célula entera) (DTPw), vacuna *haemophilus influenza* tipo b (Hib), vacuna de hepatitis B (HBV) y vacuna de polio inactivado (IPV) fueron seguras e inmunogénicamente adecuadas. De otra parte, hubo una notable reducción en anti-PRP cuando Hib se combinó con vacuna de pertusis acelular (DTPa). La combinación de la vacuna de hepatitis A y HBV fue segura y efectiva. Las vacunas que siguen son DTPa-Hib-HBV, MMR-varicela, neumococo-meningococo. Con el aumento en demanda, los profesionales de la salud requieren familiarizarse con estas vacunas de combinación. La conclusión es asegurarse que los niños obtengan vacunación de manera adecuada.

184 9/11



⑪ Publication number: **0 339 667 B1**

⑫ **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

- ⑬ Date of publication of patent specification: 01.12.93 ⑭ Int. Cl.⁴: A61K 39/29, A61K 39/295
⑮ Application number: 89107762.0
⑯ Date of filing: 28.04.88

⑰ **Hepatitis A,B-combined adjuvanted vaccine.**

⑱ Priority: 28.04.88 JP 108748/88 ⑲ Date of publication of application: 02.11.88 Bulletin 82/44 ⑳ Publication of the grant of the patent: 01.12.93 Bulletin 83/48 ㉑ Designated Contracting States: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE ㉒ References cited: EP-A- 0 166 242 WO-A-88/01828 DE-A- 2 844 483 INFECTION AND IMMUNITY, vol. 55, no. 6, June 1987, Washington, DC (US); MLE JOLIVET et al., pp. 1400-1502&NUM;	㉓ Proprietor: Juridical Foundation The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute 608, Okubo Shimizu-machi Kumamoto-shi Kumamoto-ken(JP) ㉔ Inventor: Kusuhashi, Syoji 608, Hida, Hokubu-machi Houtaku-gun Kumamoto-ken(JP) Inventor: Oda, Koichi 480, Okubo, Shimizu-machi Kumamoto-shi Kumamoto-ken(JP) Inventor: Mitsuoka, Kyosuke 1725-1, Kamitatsu Tatsuta-machi Kumamoto-shi Kumamoto-ken(JP) ㉕ Representative: VOSSNUS & PARTNER Postfach 86 07 67 D-81634 München (DE)
--	---

EP 0 339 667 B1

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 96(1) European patent convention).

185
10/11

Description

The present invention relates to a hepatitis A,B-combined adjuvanted vaccine and, particularly, to a hepatitis A,B-combined adjuvanted vaccine comprising an inactivated hepatitis A virus (hereunder referred to as "HAV") antigen and a purified hepatitis B surface antigen (hereunder referred to as "HBs antigen") or an inactivated purified HBs antigen, which are adsorbed on aluminum gel, the inactivated HAV antigen being obtained by proliferating HAV, which has been isolated from the stool of a patient suffering from hepatitis A and which has been adapted to grow in Green monkey kidney cells, on a large scale according to cell culture technique, and then isolating and purifying it from the infected cells; the purified HBs antigen being produced by a recombinant microorganism (yeast), to which producibility of HBs antigen is imparted in accordance with a genetic recombination technique, or the inactivated purified HBs antigen being derived from the plasma of hepatitis B virus carriers (hereunder referred to as "carrier").

Hepatitis A is a disease which sporadically breaks out through oral infection with HAV. However, recent reports on its large-scale epidemic have become rare in advanced countries, because in those countries the hygienic environment has been improved as a whole. Nevertheless, there is a report stating that 1 to 1.5% of patients suffering from acute hepatitis A become fulminant and, therefore, hepatitis A is believed to be a disease worth notice, epidemiologically and clinically.

Recently, the number of people having anti-HAV antibodies has been reduced year by year as the number of the reports on the epidemic has been reduced. As a result, most of the people younger than 35 years are anti-HAV antibody negative in the advanced countries. However, cases have become conspicuous where such antibody-negative young people travel to regions highly infected with indigenous hepatitis A and get infected. Taking into consideration the recent tendency that many enterprises branch out into the developing countries and that chances of traveling abroad have been increased, a preventive vaccine has been required to be immediately developed. However, no such vaccines have yet been put into practical use.

On the other hand, hepatitis B is a disease caused by an infection with the hepatitis B virus (hereunder referred to as "HBV") through blood or body fluid. Its prognosis is not good and this disease frequently shifts to chronic hepatitis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma. Until now, an effective means for treating hepatitis of this type has not yet been developed. Under such circumstances, a hepatitis B vaccine derived from plasma of the carriers has first been developed as a preventive means. Moreover, to overcome the difficulty in securing starting material, which is caused by the lack of the carrier plasma, there has recently been developed a technique comprising inserting a structural gene of HBs antigen, into yeast or animal cells as host cells in accordance with a genetic recombination technique to cause the expression, producing a large amount of only HBs antigen as a source material for vaccines for preventing the hepatitis, and purifying it to obtain highly purified antigen (EP-A-0 150 242). Furthermore, WO-A-8 601 826 discloses the use of attenuated hepatitis A virus for preparing a vaccine against hepatitis A.

It is believed that the number of hepatitis B carriers is about two hundred million in the world and that in the HAV indigenous regions such as Southeast Asia and Africa, the number of carriers almost reaches 10 to 15% of their population. This clearly shows a highly latent possibility of HBV infection in the HAV indigenous regions. Therefore, in such regions, a preventive means for the infection with not only hepatitis A but also hepatitis B has been eagerly requested to be developed.

Recently, there have been actively conducted many attempts for developing vaccines capable of preventing a plurality of objective diseases through only one inoculation, i.e., polyvalent vaccines (combined vaccines) for the purposes of decreasing the number of inoculations, hence decreasing accidents possibly happening during its inoculation and reducing the costs in preparing vaccines, when the vaccines are produced as a means for preventing various infectious diseases. However, such mixing sometimes reduces the immunogenicities of the vaccines (interference action). Now, this becomes a major obstacle in developing a polyvalent vaccine.

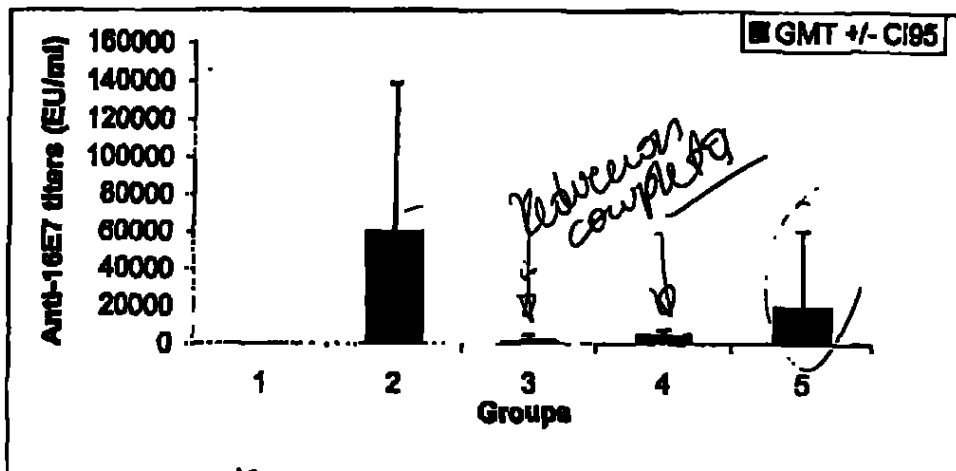
Accordingly, the object of the present invention is to provide a hepatitis A,B-combined adjuvanted vaccine which resolves the problems which are encountered when the infection with both hepatitis A and B is to be prevented, and which is safe and economic.

The above object can be effectively achieved by a hepatitis A,B-combined adjuvanted vaccine comprising an inactivated hepatitis A virus antigen, an HBs antigen and an adjuvant.

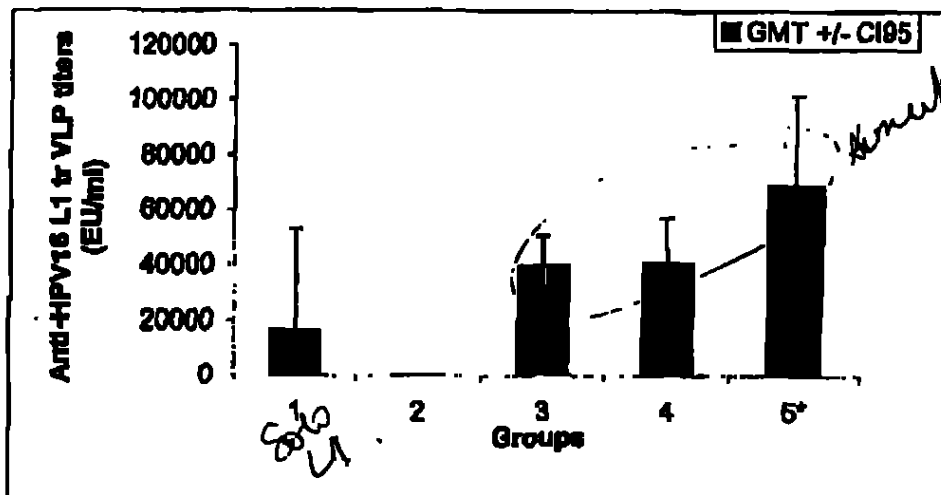
As a HAV usable in the present vaccine, HAV obtained by tissue culture is employed. More specifically, a large amount of HAV can be obtained in tissue cultures using an HAV high-productivity cell line, i.e., GL-37 cells, which is established by cloning African Green monkey kidney cells in accordance with a colony culture technique, and also utilizing the HAV KRM 003 strain which was isolated from the stool of HAV infected-patients and for which the GL-37 cell is highly susceptible. HAV thus obtained is purified by a

Anti E7 response

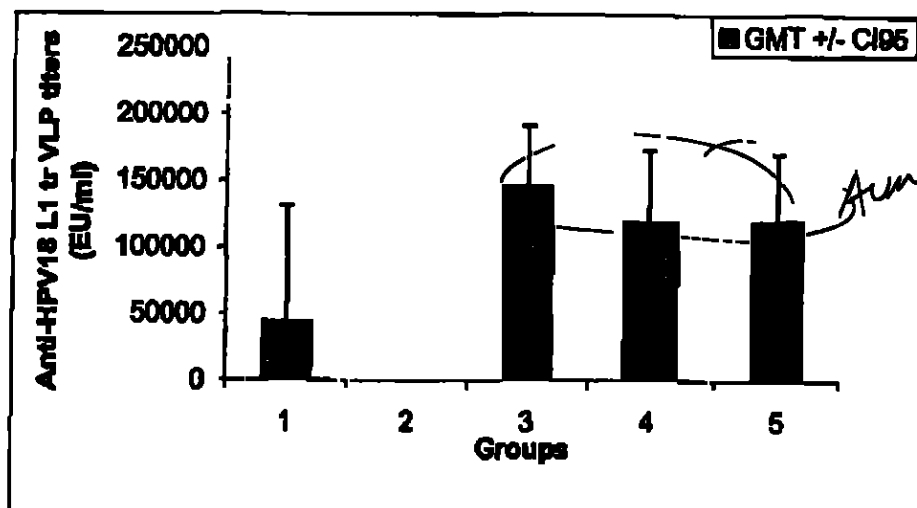
186



Anti L1 HPV 16 titres



Anti L1 HPV 18 titres



Conclusions

The combination of B7 with L1 VLPs from HPV 16 and HPV 18 significantly inhibits the immune response to the E7 protein in mice – compare columns 2 and 3 in the graph entitled "anti-E7 response".