

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

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00066606 00000006 Folios: 5
Fecha (MM): 2006-03-07 09:33:27
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Código 02-01-44,
Expediente No. 00-66.606
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. La sociedad solicitante está dispuesta a suprimir las sub-reivindicaciones relacionadas con EBV, HAV, VZV, HCMV, SAG1 o TC34, por lo cual así ahora se hace presentando un nuevo capítulo reivindicatorio.
2. Con respecto al paso inventivo, se le hace notar al Examinador que el documento D2 no divulga el uso de un antígeno de superficie de hepatitis B. El D2 divulga el antígeno núcleo de hepatitis B. Los viriones de hepatitis B son 42 nanómetros de diámetro y tienen un núcleo de 27 nanómetros de diámetro rodeados por una capa externa de aproximadamente 4 nanómetros de espesor. La proteína de la capa se llama el antígeno de superficie de HbsAg. De este modo, el antígeno de superficie de hepatitis B recubre la partícula núcleo. Por ello, la partícula núcleo no está expuesta y es el antígeno de superficie el que está expuesto al sistema inmune.

156
150

3. Por lo tanto, existen al menos dos factores que distinguen las reivindicaciones presentes de la descripción del D2. El D2 no sugiere de ninguna forma el uso del antígeno de superficie de hepatitis B. Más aún, tal como lo indicamos en nuestra última carta, el D2 sugiere usar adyuvantes basados en aluminio, aunque no se describe el uso de ningún adyuvante TH1. Creemos que el Examinador usa la percepción para sugerir que los componentes de aluminio divulgados en D2 serían combinados con un adyuvante TH1. No hay ninguna razón para que la persona versada en la técnica que lea el D2 proceda a la presente invención pues el resultado no pudo ser obvio ni evidente.. En particular, no hay ninguna motivación a partir de D2 para reemplazar el antígeno núcleo de hepatitis B con el antígeno de superficie de hepatitis B.

4. En resumen, la presente invención se refiere a una combinación efectiva de vacuna entre HPV y HBV. No hay ninguna razón para combinar los documentos de técnica anteriores, ni sugerencia por parte del Examinador para llegar a la presente invención sin una actividad investigativa profunda y amplia.

? que presenta
supresión
de b9.

5. En relación con los documentos D1 y D3 me remito a lo expresado en mi escrito radicado el pasado 5 de Diciembre de 2005.

6. 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 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.

152 + 158

Reivindicaciones

1. Una composición de vacuna que comprende un antígeno de superficie de Hepatitis B y un antígeno del virus de papilloma humano (HPV), junto con un adyuvante el cual es un estimulador preferencial de respuesta de célula TH1, en donde la composición de la vacuna no comprende un antígeno viral de herpes simples, en donde la composición es indicada para el tratamiento o profilaxis de infecciones del virus de papilloma humano e infecciones de hepatitis B, y en donde el antígeno PPV comprende la proteína cápsida mayor L1 de HPV de HPV 16 y/o HPV 18, o una fusión de proteína D de Haemophilus Influenza B con E7 de HPV 16.
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 que comprenden; 3D-MPL, 3D-MPL, en donde el tamaño de las partículas de 3D-MPL es preferiblemente de aproximadamente o inferior a 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 la respuesta de célula TH1 es 3D-MPL.
5. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la cual un antígeno de hepatitis A está adicionalmente presente.
6. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la cual el vehículo es seleccionado del grupo compuesto por hidróxido de aluminio y tocoferol en una emulsión aceite en agua.

compuesto

substituto

153

159

7. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que adicionalmente comprende un antígeno *Toxoplasma Glondii*.

no priorizado

8. Una composición de vacuna según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende L2, E6, E7, proteína D-E7 o L2-E7 de HPV y opcionalmente, en adición, uno o más de HSV-2 gDt; EBVgp 350; VZVgpi; cepa inactivada de HAV HM-175; gB685** o pp65 de HCMV y antígenos SAG1 o TG34 de *Toxoplasma gondii*.

no priorizado

160
154

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

**EXPEDIENTE N° 00-88808
A61K 31/295, 39/142
CONCEPTO TÉCNICO N° 750**

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:

- El capítulo descriptivo (Folios: 4 a 59)
- Las nuevas reivindicaciones 1 a 8 (folios 158 a 159) que reemplazan el capítulo descriptivo encontrado en folios: 60 a 63.
- No se aceptan las reivindicaciones 5, 7 y 8. Puesto que la materia reclamada en ellas 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 divulgación suficiente de la invención. Tras la lectura de toda la descripción no se encontró que las formulaciones reclamadas en las cláusulas en mención estén definidas a través de sus componentes ni de la proporción de éstos en la mezcla. Adicionalmente, en ninguno de los ejemplos se mencionan composiciones conteniendo antígeno de hepatitis A, ni de toxoplasma gondii (SAG, TG), HSV, EBV o VZV como tampoco cepa inactivada de HAV, o HCM.
- Se acepta la prioridad reivindicada GB N° 9921147,6 de 7 de septiembre de 1999
- Conceptos técnicos 1350 y 2089 de 8 de septiembre de 2005 y 19 enero de 2006.
- Respuestas a los conceptos técnicos 1350 y 2086.

2. OBJETO DE LA INVENCION

El objeto de la presente solicitud se refiere a una composición de vacuna que comprende un antígeno del virus de hepatitis B (HBV), un antígeno de papiloma humano (HPV) más un coadyuvante estimulador Th1 y un vehículo. En donde el antígeno de hepatitis es un antígeno de superficie de hepatitis B, el antígeno HPV puede ser L1 de HPV16 o HPV18, o una fusión de proteína D de Haemophilus influenzae B con E7 de HPV16, el adyuvante estimulador Th1 es 3DMPL y el vehículo se selecciona entre Al(OH)₃, AlPO₄, tocoferol o emulsión O/W. Las composiciones pueden contener además 1 o más antígenos derivados de EBV, HAV, HSV, VZV, HCMV, Toxoplasma gondii.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 39/00, 39/29, 39/295

Es de anotar que el título de la invención modificada en el folio 103, no concuerdan con el último objeto reclamado. Por cuanto el título se refiere a vacunas combinadas HSV-HPV, mientras que la materia reclamada se refiere a vacunas HBV - HPV.

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 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	WO95/17209	VACCINES	29 de junio de 1995
2	TINDLE ET AL. Virology, Volume 200, Issue 2, pag 547 a 557	Chimeric hepatitis B Core Antigen Particles Containing B- and Th-Eptopes of human Papillomavirus Type 16 E7 Protein induced Specific Antibody and T Helper Responses in Immunized Mice	1 de mayo de 1994
3	LONDOÑO ET AL. Vaccine, Volume 14, issue 6, pag 545-552	Immunization of mice using Salmonella typhimurium expressing human papillomavirus type 16E7 epitopes inserted into hepatitis b virus core antigen	Abril 1996

*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 habérsele 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."

152
15.6

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 un antígeno de superficie de Hepatitis B (HBV), un antígeno de papiloma humano (HPV) más un coadyuvante estimulador Th1 y un vehículo. En donde el antígeno HPV es L1 de HPV16 o HPV18, o una fusión de proteína D de Haemophilus Influenzae B con E7 de HPV16, y el adyuvante estimulador Th1 se selecciona del grupo 3DMPL, QS21, o una mezcla QS21+colesterol+CpG. La composición puede contener una proteína de fusión o una proteína truncada.

El documento Tindle et Al, de ahora en adelante denominado D2, revela el uso del antígeno de nucleocápside de Hepatitis b (HBcAg) como un vehículo inmunogénico para otros epítopes y describe específicamente una partícula quimérica de Hepatitis b (HBcAg) expresando epítopes E7 de HPV. Tras la inmunización de ratones con dichas partículas se observó tanto respuesta humoral como proliferación de Células T. Así mismo el documento Londoño et al (D3) divulga epítopes E7 de papillomavirus insertados en el antígeno de hepatitis B HBcAg.

El solicitante tiene razón en afirmar que el antígeno (HBcAg) es un antígeno de nucleocápside y no de superficie del virus de la hepatitis B y por lo tanto existe una diferencia adicional entre la divulgación efectuada en D2 y la combinación reclamada en la presente solicitud entre el antígeno de hepatitis B y el antígeno de papillomavirus.

Sin embargo, en la divulgación realizada desde un principio (y en la materia reclamada inicialmente) no se efectúa una diferenciación entre los antígenos derivados del virus de Hepatitis B tal como se demuestra a continuación: La descripción establece claramente en la página 5 (folio 8) "*La presente invención proporciona una composición de vacuna que comprende a) un antígeno de la hepatitis B viral (HBV); y b) un antígeno del virus del papiloma humano en combinación con un adyuvante que es un estimulador preferencial de la respuesta TH1*", sin mencionar un antígeno en particular, que pudiese resultar ventajosos frente a otros. De igual manera, en el primer capítulo reivindicatorio se reclama la composición de vacuna comprendiendo cualquier antígeno de hepatitis B viral (HBV); junto con un antígeno del virus del papiloma humano en combinación con un adyuvante Th1.

De lo anterior se establece que para el solicitante no existe diferencia entre uno u otro antígeno de HBV, por cuanto el aporte a la técnica es proveer justamente una combinación de cualquiera de los antígenos HBV con HPV para la administración

163

157

a adolescentes que presenten un riesgo particular respecto a las infecciones por HBV y/o HPV (folio 9) indiferentemente de los antígenos empleados.

Ahora bien, siendo que los antígenos de HBV ya habían sido usados como carriers para otros antígenos derivados de patógenos y que en ningún aparte de la descripción se menciona que se deba usar un antígeno de HBV en especial, para obtener resultados sorprendentes con la combinación antigénica HBV-HPV previamente divulgada por D2, se encuentra que la diferencia relevante entre las vacunas de las reivindicaciones 1 a 4 y las divulgadas en D1, es el adyuvante estimulador de la respuesta Th1.

En estos términos y como se había mencionado en los conceptos técnicos 1347 y 2086, en la práctica ya es común el empleo de adyuvantes estimuladores de la respuesta Th1, tales como 3DMPL, saponinas, QS21 para potenciar la respuesta inmune a un antígeno dado. Esto debido a que la respuesta Th1 a través de Interferón alfa esta asociada con respuestas protectivas frente a patógenos intracelulares. De por sí el Documento WO95/17209 ó D1, divulga en las reivindicaciones 1 y 7 el empleo de 3DMPL y QS21 en vacunas que contienen antígenos de Hepatitis B(HBV), Papiloma virus humano (HPV), toxoplasma, citomegalovirus humano, Herpes Simplex, en forma de emulsión O/W con el objeto de obtener respuestas inmunológicas mejoradas. De esta forma se encuentra que la introducción de adyuvantes conocidos y previamente ensayados con (HBV) y (HPV), en una composición de vacuna conteniendo una combinación antigénica previamente sugerida por D2, resulta derivado evidentemente de la técnica.

Por ultimo, es imperativo mencionar que a pesar que el solicitante afirme que... "la composición de vacuna de la presente invención no muestra sorprendentemente interferencia alguna, esto es, que la respuesta inmune a cada antígeno en la composición de la presente invención es esencialmente la misma que la obtenida por cada antígeno individualmente en combinación con un coadyuvante que es un estimulador preferencial de la respuesta de células Th1", Las figuras 1 y 3 demuestran todo lo contrario pues la respuesta inmune anti HBs y anti VLP es mucho menor en los grupos F, G, H a los cuales se les administró la combinación (VPL-HBs) en comparación con los grupos A, C, D y E a los cuales se les administro el antígeno individualmente. De esta forma se confirma que la materia contenida en la presente solicitud además de derivarse de manera evidente del estado de la técnica, no exhibe ningún efecto sorprendente.

De lo anterior encontramos que la combinación de un antígeno de superficie de HBV con un antígeno de papillomavirus se deriva evidentemente del estado de la técnica por las siguientes razones:

- ♦ En la anterioridad D1 ya había sido divulgado el uso de adyuvantes 3DMPL y QS21 en vacunas conteniendo antígenos provenientes de Hepatitis B y de Papilomavirus humano (HPV), luego su inclusión en composiciones conteniendo combinaciones de los mismos antígenos (o del mismo origen) no representa un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica. Esto, considerando que las composiciones desarrolladas no exhiben un resultado inesperado.
- ♦ En D2 se habían revelado partículas quiméricas que comprenden la combinación de antígenos derivados de HBV y HPV,

❖ En D3 se habían divulgado épitopes de HPV insertados en antígenos de HBV

- ❖ El problema técnico expuesto desde un principio por la presente solicitud es proveer una combinación efectiva de cualquiera de los antígenos de HBV con HPV para ser administrada a adolescentes que presentasen un riesgo particular respecto a las infecciones por HBV y/o HPV. Sin embargo, éste ya podía haber sido resuelto mediante las composiciones antigénicas divulgadas en D2 y D3.
- ❖ En ningún aparte de la presente solicitud se revela que el empleo de un antígeno de superficie resulte ventajoso, frente a un antígeno de nucleocápside o viceversa, y que por esa razón se deba seleccionar uno en particular. Adicionalmente, cabe mencionar que los antígenos de superficie de HB habían sido descritos desde antes de 1987.
- ❖ Los ensayos realizados en la presente solicitud constituyen ensayos de simples de preformulación; de los cuales no se obtiene un resultado inesperado. Por el contrario, de las gráficas se extrae claramente que sí se presenta una interferencia antigénica, en la combinación HBs-VLP contrario a lo que afirma el solicitante, y por ello no es posible afirmar que se esta efectuando un aporte significativo al estado de la técnica,

De esta forma la materia contenida en las reivindicaciones 1 a 4 y 6 carecen de nivel inventivo a la luz del artículo 18 de la Decisión 486.

resultado derivado de la combinación de D1 con D2 o de D1 con D3.
y por ende carece de NT.

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

Nº	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
1	WO95/17209	1 a 4 y 6	Nivel Inventivo
2	TINDLE ET AL. Virology, Volume 200, Issue 2, pag 547 a 557	1 a 4 y 6	Nivel Inventivo
3	LONDOÑO ET AL. Vaccine, Volume 14, issue 6, pag 545-552	1 a 4 y 6*	Nivel Inventivo

*Las reivindicaciones 5,7 y 8 no se tuvieron en cuenta puesto que la materia reclamada en ellas no se encuentra enteramente soportada por la descripción.

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. El documento D2 no divulga el uso de un antígeno de superficie sino de nucleocápside y por lo tanto existen por lo menos 2 factores que diferencian la invención de la divulgación de D2.

165
159

Tal como se mencionó en el numeral 4.1, el solicitante tiene razón en afirmar que el antígeno (HBcAg) es un antígeno de nucleocápside y no de superficie del virus de la hepatitis B y por lo tanto existe una diferencia adicional entre la divulgación efectuada en D2 y la combinación reclamada en la presente solicitud entre el antígeno de hepatitis B y el antígeno de papillomavirus. Sin embargo, en la divulgación realizada desde un principio (y en la materia reclamada inicialmente) no se efectúa una diferenciación entre los antígenos derivados del virus de Hepatitis B pues el objeto de la presente invención fue desde un principio proporcionar una composición de vacuna comprendiendo un antígeno de la hepatitis B viral (HBV); y un antígeno del virus del papiloma humano más un adyuvante estimulador de la respuesta TH1 sin efectuar una selección de antígenos en particular, que pudiese resultar ventajosa frente a otras. De igual manera, en el primer capítulo reivindicatorio se reclama la composición de vacuna comprendiendo cualquier antígeno de hepatitis B viral (HBV); junto con un antígeno del virus del papiloma humano en combinación con un adyuvante Th1.

Por ende se establece que para el solicitante no existe diferencia entre uno u otro antígeno de HBV, por cuanto el aporte a la técnica es proveer justamente una combinación de cualquiera de los antígenos HBV con HPV para la administración a adolescentes que presenten un riesgo particular respecto a las infecciones por HBV y/o HPV, sin efectuar especial énfasis en una combinación particular.

5.2. La presente invención se refiere a una combinación efectiva de vacuna entre HPV y HBV.

En la descripción se encuentra que la vacuna de la invención presenta un efecto sorprendente por cuanto no se presenta interferencia entre los antígenos formulados en combinación: *"la composición de vacuna de la presente invención no muestra sorprendentemente interferencia alguna, esto es, que la respuesta inmune a cada antígeno en la composición de la presente invención es esencialmente la misma que la obtenida por cada antígeno individualmente en combinación con un coadyuvante que es un estimulador preferencial de la respuesta de células Th1".*

Sin embargo, las figuras 1 y 3 demuestran todo lo contrario pues la respuesta inmune anti HBs y anti VLP es mucho menor en los grupos F, G, H a los cuales se les administró la combinación (VPL-HBs) en comparación con los grupos A, C, D y E a los cuales se les administro el antígeno individualmente. De esta forma se confirma que la materia contenida en la presente solicitud además de derivarse de manera evidente del estado de la técnica, no exhibe ningún efecto sorprendente.

De acuerdo con lo anterior, la combinación reclamada no es proplamente una combinación efectiva, teniendo en cuenta que para el solicitante "efectividad" debe ser sinónimo de "no interferencia antigénica, lo cual no se cumple para las composiciones reveladas en la presente solicitud.

Por las razones expuestas anteriormente se recomienda negar el privilegio de patente para las siguientes reivindicaciones: 1 a 8 de los folio 158-159 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.

166

160

EXAMINADOR TÉCNICO Código # 202063	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	FECHA 2006-05-10
--	--	----------------------------