

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160889- -00021-0000

Fecha: 2015-06-22 17:00:57 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
María C. Calderón
Mauricio Ávila
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhisset Suárez

Medellín

Maria C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal

Barranquilla

Gina De Echeona
José J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 10-160.889

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPOSICIONES
ADYUVANTES NOVEDOSAS"

Solicitante: ZOETIS LLC

Nuestra Ref.: P2010/000169

RESPUESTA AL OFICIO No. 2855, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 012

DE FECHA 24 DE MARZO DE 2015

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado en respuesta al primer examen de fondo el 06 de mayo de 2013.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 3, 6, 10 y 11;
- se incluye en la Reivindicación 1 los compuestos de amonio cuaternario, el N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida y las cantidades de los ingredientes de la composición inmunogénica, con soporte en la página 5, página 24; líneas 24 y 25 y en los ejemplos del Capítulo Descriptivo y en la antigua Reivindicación 3;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en la etapa f de la Reivindicación 2 se especifica que el glicolípido es la N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida;
- la nueva Reivindicación 3 incluye los esteroides específicos, soportados en la página 22; líneas 1-22;
- la nueva Reivindicación 6 reclama la composición en la que la saponina y el esteroide forman micelas helicoidales, con soporte en la página 38; líneas 10-13.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora considera que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1 y 3 repiten material de forma innecesaria, y sugiere incluir en una sola reivindicación las características esenciales de la composición y en las reivindicaciones dependientes las modalidades preferidas;
- las Reivindicaciones 1 y 11 no son claras porque incluyen las expresiones “que comprende” y “comprende”, que no permiten establecer el alcance de la reivindicación;
- las Reivindicaciones 2 y 6 repiten materia de forma innecesaria, al igual que las Reivindicaciones 4 y 7;
- las Reivindicaciones 1, 3-5 y 10-11 reclaman composiciones, pero no se establecen las proporciones de los ingredientes;
- la Reivindicación 7 define el método en término de los componentes, sin embargo, los métodos deben ser definidos en términos de etapas secuenciales;
- la Reivindicación 11 incluye la expresión “(...) de coccidiosis aviar para la administración in ovo (...)” que hace referencia a un método de tratamiento. De la misma forma, la expresión “uno o más” en esta misma reivindicación no es limitativa de la invención;
- las definiciones de componente antigénico, saponina, esteroide, amonio cuaternario, glicolípido y aceite de las Reivindicaciones 1-3, 5-6 y 11 son generales. El Examinador sugiere limitar la invención a los compuestos probados.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

b- i) Considero superadas las objeciones respecto a las Reivindicaciones 3, 6, 10 y 11, en tanto éstas fueron eliminadas del Capítulo reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) En cuanto a las Reivindicaciones 1 y 3, considero superadas las objeciones del Examinador, en tanto la Reivindicación 3 fue eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado y su contenido fue incluido en la nueva Reivindicación 1.

iii) Respecto a la expresión “que comprende” y “comprende” en las Reivindicaciones 1 y 11, respetuosamente difiero de la opinión del Examinador, y me permito recordarle respetuosamente que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado. Es decir, el término “comprende” es mundialmente aceptado en la práctica de patentes como un término de transición, ya que este se refiere al mínimo esencial de requerimientos que un producto o proceso debe tener para hacer parte del concepto inventivo desarrollado. Adicionalmente, éste término es completamente claro, ya que la persona medianamente versada en la materia comprendería que el significado del término es que la composición de la invención desarrollada incluye al menos las características reclamadas en la materia reivindicada. Así, en el presente caso, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por el inventor, y no debe existir obligación alguna de limitar las composiciones reivindicadas, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho.

iv) En cuanto a las Reivindicaciones 4 y 7, me permito señalar que dichas reivindicaciones se refieren a diferentes tipos de modalidades de la invención; es decir, la Reivindicación 4 es dependiente de la composición de las Reivindicaciones 1 o 3, mientras que la Reivindicación 7 es dependiente del procedimiento y limita dicha modalidad. Por lo tanto considero superada la objeción del Examinador.

Adicionalmente, me permito señalar frente a la Reivindicación 7 que ésta depende de la Reivindicación 2, la cual reclama un procedimiento que comprende 6 etapas y tal y como lo señala la guía de la SIC “la dependencia está dada porque todas las características esenciales de la reivindicación independiente están presentes en la reivindicación dependiente.”¹ Es decir, la Reivindicación 7 incluye y limita las características estructurales del proceso de la Reivindicación 6, por lo tanto considero superadas las objeciones del Examinador frente a dicha reivindicación.

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (2014), sección 2.6.4.2. (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

v) Frente a la objeción relacionada con los ingredientes y las proporciones en las composiciones de la invención, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado y en particular sobre la nueva Reivindicación 1, la cual fue limitada incluyendo los ingredientes y las cantidades presentes en la composición inmunogénica de la invención.

vi) En cuanto a la amplitud de los términos “saponina”, “esterol” “amonio cuaternario”, “glicolípido” y “aceite”, en primer lugar me permito señalar nuevamente que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera o puede contener la información que el inventor considere necesaria, para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado sin que las reivindicaciones puedan considerarse extensas o de poca claridad. Pese a lo anterior, dichos términos fueron limitados en las Reivindicaciones 1 y 3, incluyendo ingredientes particulares y por lo tanto considero superada la objeción del Examinador.

No obstante, respecto a la naturaleza de los ingredientes de la invención, si bien la Reivindicación 1 ahora reclama un glicolípido u sales de amonio cuaternario específicos, me permito presentar una declaración jurada del Dr. Dominowski (ANEXO 1), perteneciente al grupo de inventores de la presente invención, la cual fue presentada en la contraparte ucraniana del presente caso, en donde se demuestra claramente que los resultados obtenidos para las composiciones ejemplificadas en la Descripción son extrapolables a otras saponinas triterpenoides, otros esteroides, y avridina. Por lo tanto, el concepto inventivo desarrollado en la presente invención, sobre el cual se desea obtener protección, está debidamente sustentado.

v) Finalmente, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Examinador señala que la invención no cumple con el requisito de unidad de invención y señala los siguientes grupos inventivos:

- i. Composición que comprenden el coadyuvante combinado el antígeno con *E.coli* cepa J5 y su método de preparación. Reivindicaciones 1-3 y 10;
- ii. Composición que comprenden el coadyuvante combinado con el antígeno

BVDV/BVDB-1/BVDV-2 y su método de preparación. Reivindicaciones 1-3 y 10.

iii. Composición que comprenden el coadyuvante combinado con el antígeno *M. hyopneumonia* y su método de preparación. Reivindicaciones 1-3 y 10.

iv. Composición que comprenden el coadyuvante combinado con el antígeno de cáncer y su método de preparación. Reivindicaciones 1-3 y 10.

v. Composición que comprende el coadyuvante combinado con el antígeno CCV y su método de preparación. Reivindicaciones 1-3 y 10.

vi. Composición que comprenden el coadyuvante combinado con el antígeno rotavirus bovino y su método de preparación. Reivindicaciones 1-3 y 10.

vii. Composición que comprenden el coadyuvante combinado con el antígeno protéico de *Eimeria*. Reivindicación. 11.

b- En primer lugar me permito aclararle al Examinador que la presente invención está dirigida a una composición inmunogénica que comprende una formulación de adyuvante y una cantidad inmunológicamente efectiva de un componente antigénico, en donde la formulación de adyuvante comprende una saponina, un esteroide, un compuesto de amonio cuaternario seleccionado del grupo que consiste de bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA) y avridina, un ácido poliacrílico y acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida, es decir, éste es el concepto inventivo de las composiciones aquí reclamadas, las cuales pueden tener ingredientes adicionales.

Sin embargo y pese a que el concepto inventivo es claro para la persona medianamente versada en la materia, la Reivindicación 10 fue completamente eliminada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo tanto considero superada la objeción del Examinador.

4. a- El Examinador señala que los documentos US2005/0220814 (D1), US2007/0196384 (D2), US4981684 (D3) y "*Prevention Of Broiler Chick coccidiosis using the inactivated subunit vaccine Coxabix®*"² (D4) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) En particular, el Examinador señala que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, porque D1 divulga composiciones veterinarias inmunogénicas emulsificadas (aceite/agua) estables y no tóxicas que comprenden un adyuvantes que aumentan la inmunogenicidad del antígeno. Por su parte, D2 divulga composiciones adyuvantes como estimulantes de la respuesta inmune conformados por glicolípidos como el compuesto N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β Dglucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida (Resumen y Pág.16, Rv. 17). Las diferencias entre la invención,

² Bull. Vet. Inst. Pulawy, 49, 299-302, 2005

definida en la Reivindicación 1 y la composición divulgada en D1 consisten en que la composición adyuvante reclamada incluye un ácido poliacrílico y un glicolípido, mientras que la composición adyuvante divulgada en el documento D1 no incluye los mencionados ingredientes. Dicha diferencia permite potenciar la respuesta al antígeno sin producir efectos secundarios. El Examinador señala que el problema técnico a resolver es cómo proporcionar composiciones inmunogénicas que comprenda una formulación adyuvante útil en la modulación de la actividad del antígeno. Sin embargo, la inclusión de glicolípidos en formulaciones adyuvantes de composiciones inmunogénicas para mejorar la actividad del antígeno, está divulgado en D2.

El Examinador adiciona que la persona normalmente versada en la materia conoce la utilidad de los derivados del ácido acrílico como inmunoestimulantes de la respuesta antigénica de acuerdo con lo revelado en los documentos "Effect of different adjuvants on PCV2-associated lesions"³ y "Carbigen(polymer based adjuvant) Technical Bulletin"⁴, por lo tanto la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo.

ii) Frente a la Reivindicación 2 el Examinador argumenta que D1 y D2 se consideran el arte previo más cercano a la invención; las diferencias entre la invención de la Reivindicación 2 y el método de preparación de D1 consisten en que el procedimiento reclamado incluye una etapa en la cual se adiciona el antígeno a un agente tampón y unas etapas posteriores en la cuales se adicionan el ácido poliacrílico y el compuesto glicolípido, mientras que el método divulgado en el documento D1 incluye una etapa en la cual el antígeno es adicionado a una mezcla de lecitina/aceite mineral y no se definen las etapas de adición del ácido poliacrílico y el glicolípido. Sin embargo, dicha diferencia no se evidencia un efecto técnico asociado. El Examinador señala que el problema técnico es cómo proporcionar métodos de preparación alternativos de composiciones inmunogénicas a partir de los métodos de preparación composiciones inmunogénicas con mayor rendimiento. Sin embargo, carbopol es un potente potenciador de la respuesta inmune y que cuando es mezclado con el antígeno a un pH comprendido entre 6,8 – 7,2 se observa la mejor respuesta inmunomoduladora del adyuvante. Por lo tanto, la Reivindicación 2 carece de nivel inventivo.

iii) El Examinador señala que D3 y D4 afectan el nivel inventivo de la Reivindicación 10. De la misma forma, el Examinador establece que la Reivindicación 11 carece de nivel inventivo a la luz de D4 y D2.

³ Hoogland, M.; Opriessnig, T.; and Halbur, Patrick G. (2005) "Effect of different adjuvants on PCV2-associated lesions," Animal Industry Report: AS 651, ASL R1976.

⁴ Carbigen™ (polymer based adjuvant) Technical Bulletin, MVP Laboratories, Inc., 2006 (available at: <http://www.bioon.com.cn/picture/20104/201041918248696.pdf>)

b- i) Considero superadas las objeciones respecto al nivel inventivo de las Reivindicaciones 10 y 11, en tanto éstas fueron eliminadas por completo del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

ii) Ahora bien, me permito llamar la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado y en particular sobre la Reivindicación 1, la cual reclama:

“Una composición inmunogénica que comprende una formulación de adyuvante y una cantidad inmunológicamente efectiva de un componente antigénico, en donde la formulación de adyuvante comprende una saponina, un estero, un compuesto de amonio cuaternario seleccionado del grupo que consiste de bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA) y avridina, un ácido poliacrílico y acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida, en donde

- a) la saponina está presente en una cantidad entre 1 μg a 5000 μg por dosis,*
- b) el estero, está presente en una cantidad entre 1 μg a 5000 μg por dosis,*
- c) el compuesto de amonio cuaternario está presente en una cantidad entre 1 μg a 5000 μg por dosis,*
- d) el polímero está presente en una cantidad entre 0,0001% v/v y 75% v/v; y*
- e) el acetato de N-(2-deoxy-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida está presente en una cantidad entre 0,01 mg a 10 mg por dosis.”*

ii) Ahora bien, con el fin de demostrar el nivel inventivo de la Reivindicación 1, me permito resaltar que de acuerdo con la Guía de la SIC, este análisis se debe desarrollar mediante un estudio **objetivo** del arte previo, sin influencia del conocimiento que ya se tiene por parte de la invención que se pretende evaluar.⁵ Con el fin de minimizar ese riesgo, realizaré a continuación el método problema-solución, el cual se basa en el principio de que toda invención es la solución a un problema técnico persistente, y lo haré de acuerdo con la metodología descrita por la Guía de la SIC⁶:

⁵Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5.1, página 131, 2014.

⁶ *Ibid.* Sección 2.13.5, páginas 131-134.

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

En el presente caso, el Examinador considera que D1 y D2 son el estado de la técnica más cercano a la invención. Sin embargo, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece claramente que *“El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito (y) En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención”*⁷ (énfasis fuera del texto). Es decir, el arte previo más cercano a la invención sólo puede ser un documento del estado de la técnica, mientras que el segundo documento debe ser el que *“contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”*⁸ (énfasis fuera del texto). Así, la Examinadora se equivoca al establecer dos documentos como el arte previo más cercano, pues sólo un documento es el más cercano y si existiese un segundo documento, éste aportaría las enseñanzas restantes para que la persona medianamente versada en la materia desarrolle la invención de manera obvia y evidente, sin ningún esfuerzo adicional.

Aplicando los lineamientos establecidos por la Guía de la SIC, considero que D1 corresponde al estado de la técnica más cercano a la presente invención en tanto éste divulga emulsiones y su uso en composiciones de vacuna.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

De acuerdo con los lineamientos de la Guía de la SIC, me permito presentar las diferencias entre las enseñanzas del documento del arte previo citado:

D1 divulga emulsiones de aceite en agua microfluidizadas y su uso en composiciones de vacuna. D1 también divulga composiciones bases de emulsiones de aceite en agua, tal como Amphigen® y componentes adicionales preferidos tales como glicósidos de saponina, antígenos y esteroides.

⁷Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Superintendencia de Industria y Comercio, página 132.

⁸ Ibíd., páginas 133-134.

Específicamente, D1 únicamente divulga que el glicósido de saponina puede ser Quil A y el esterol puede ser colesterol. Sin embargo, D1 no divulga composiciones adyuvantes que comprendan específicamente un glicolípido.

Adicionalmente, D1 se centra en microfluidización de emulsiones no metabolizables aceite-en-agua para mejorar los perfiles de actividad y seguridad de los adyuvantes, que comprende principalmente un aceite no metabolizable, un tensioactivo, y agua. De hecho, D1 enseña que las emulsiones aceite-en-agua actúan como un adyuvante *per se*, en lugar de una mezcla de adyuvantes.

Por el contrario, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición adyuvante que comprende una saponina, un esterol, un amonio cuaternario, un ácido poliacrílico y un glicolípido, ninguno de ellos identificado como características esenciales en D1. De hecho, D1 no sugiere o enseña una composición que necesariamente comprenda bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA) y avridina, un ácido poliacrílico y acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida, tal y como las composiciones de la invención.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

En este punto me permito llamar la atención del Examinador sobre los resultados Experimentales de los Ejemplos 19-24 del Capítulo Descriptivo, donde se evidencian las ventajas y efectos sorprendentes e inesperados de las composiciones aquí reclamadas.

El Ejemplo 22, específicamente en la Tabla 23 se ilustra que la respuesta de CTL total para una vacuna OVA que contiene Quil A/colesterol/DDA y PAA fue de 21 unidades, mientras que la adición de glicolípido para el adyuvante QCDC resultó en un aumento de la respuesta CTL total más **del 50%**, específicamente, de 33 unidades, como se muestra a continuación:

Tabla 23. Respuestas Relativas de CTL

Grupos	CTL	IFN-g	Tetrámero	IL-2	Total
QCDCR-CpG+OVA	18	16	18	18	70
QCDC-CpG+OVA	15	18	17	16	66
Ch+CpG+CR+OVA	12	14	15	17	58
Ch+CpG+DC+OVA	8	17	13	15	53

Ch+CpG+DCR+OVA	16	9	14	13	52
C+CpG+OVA	9	13	16	11	48
DCR+CpG+OVA	13	13	12	9	47
CR+CpG+OVA	10	10	11	8	39
DC+CpG+OVA	11	11	8	6	36
CpG+OVA	14	8	9	3	34
QCDCR+OVA	7	5	7	14	33
CR+OVA	5	7	4	7	23
QCDC+OVA	3	6	2	10	21
CR+OVA	4	3	5	4	16
DCR+OVA	6	2	6	2	16
DC+OVA	2	4	3	5	14
OVA	1	1	1	1	4

QC es la abreviatura para QuilA/colesterol, Ch para colesterol, D para DDA, C para Carbopol®, R para Bay R1005®

De otra parte, en el Ejemplo 19 en la Tabla 17, la vacuna de *M. hyo* de la presente invención evidenció los resultados de lesión pulmonar más bajos que para el Respisure (adyuvante con base de aceite), y considerablemente más bajos que los mostrados por la vacuna que contiene Quil A/ colesterol/DDA/PAA que no contenía glicolípido, así:

Tabla 17. Porcentaje de Pulmón con Lesiones			
	Proporción Señal: Serológica Positiva (S/P) Día 34	MMC	Intervalo
T01 - Placebo	0,00	8,4	0-25,55
T02 - DRC	0,28	2,4	0-20,13
T03 - QCDC	0,15	2,1	0-23,18
T04 QCDCR	0,23	0,5	0-2,7
T05 - RespiSure	0,46	0,6	0-2,33

A su vez, en el Ejemplo 23 (Tabla 25) se demuestra que el título de neutralización de suero más alto fue proporcionado por la vacuna CCV que contiene Quil A/colesterol/DDA/PAA/glicolípido aquí reclamada. Adicionalmente, el Ejemplo 24 (Tabla 27) también demuestra excelentes resultados para la vacuna contra el rotavirus bovino de la presente invención. La vacuna con Quil A/colesterol/DDA/PAA/glicolípido resultó dentro de los más altos niveles de suero de los

títulos de anticuerpos neutralizantes. Aunque varias de las formulaciones adyuvantes proporcionaban niveles similares de títulos de anticuerpos neutralizantes en suero, el adyuvante QCDCR aquí reclamado proporcionó el mayor nivel.

Tabla 25. Neutralización Sérica

Grupo de Tratamiento	Titulos Neutralizantes en Suero
Solución salina	2
Antígeno solo	64
AbISCO-100	256
AbISCO-200	23
AbISCO-300	11
Quil-A/Colesterol	315
R	512
RC	11
DRC	630
QCR	1024
QCDC	630
QCRC	724
QCDCR	1448

Tabla 27. Titulos de Neutralización en Suero

Formulaciones de Ensayo	Titulos Neutralizantes en Suero (SN)
Solución salina	≤3
Antígeno solamente	23
AbISCO-100	16
AbISCO-200	16
AbISCO-300	14
Quil-A/Colesterol	14
QCDC	16
R	10
QCR	16
QCDCR	16
QCDC	3
QCCR	5
QCDCR	39
DRC	20
RC	3

Así las cosas, y como se desprende de las tablas anteriores, las vacunas que contienen la composición inmunogénica de la presente invención son **altamente inmunogénicas** dentro de una gama de antígenos y la comparación con las vacunas conocidas. El efecto sorprendente e inesperado de los componentes adicionales de PAA y glicolípido en las composiciones de la presente invención no podría haber sido derivado por la persona medianamente versada en la materia. De hecho el arte previo enseña que el glicolípido y el ácido poliacrílico reducen el efecto adyuvante en un antígeno particular, lo cual es un efecto indeseable. Por ejemplo, como se muestra en la Tabla 23, la respuesta total provocada por la combinación de colesterol, CpG, DDA, CARBOPOL es ligeramente mejor que la respuesta total provocada por la combinación de colesterol, CpG, DDA, CARBOPOL y glicolípido (grupos 4 y 5 de la tabla 23, cap + CpG + DC + OVA y Ch + CpG + DCR + OVA).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Con base en lo anteriormente mencionado respecto al arte previo, el problema técnico de la presente invención es proporcionar composiciones altamente inmunogénicas.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Respecto a la presente etapa del análisis, la Guía de la SIC establece que: *“Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”* (subrayado y énfasis fuera de texto).

Por consiguiente, me permito señalar que D2 divulga que las moléculas inmunoestimulantes adicionales pueden ser utilizados con el glicolípido, y que tales moléculas inmunoestimulantes adicionales incluyen saponinas, Quil A, dimetil dioctadecil amonio bromuro (DDA) y Carbopol. D2 continúa afirmando que Quil A se utiliza a menudo en combinación con colesterol. Por lo tanto, esta no es una clara divulgación que lleve a la persona medianamente versada en la materia de forma inequívoca a la combinación de una saponina, un esterol, un compuesto de amonio cuaternario y un ácido poliacrílico como en la presente invención.

Además, D2 no describe o sugiere las dosis de la saponina, el esterol, el compuesto de amonio cuaternario, el ácido poliacrílico, del glicolípido o la identidad de este último. De hecho, D2 se centra en la estabilidad de la solución de sal de glicolípidos, y no se presenta ninguna descripción o sugerencia en que pueda llevar a la persona medianamente versada en la materia a que el adyuvante de la presente invención demuestra la eficiencia en múltiples animales (vacas, cerdos, ratas, ratones, huevos de aves de corral) y múltiples antígenos (BVDV, M Hyo, cáncer, CCV, BRV, Eimeria), tal y como se evidencia en los Ejemplos 16, 18, 19, 21-24.

Dicha flexibilidad en un adyuvante no es una característica trivial. Diferentes antígenos ejercen sus respectivos efectos a través de diferentes mecanismos inmunológicos, algunos de los cuales no se entienden claramente. De hecho, los adyuvantes que provocan una respuesta inmunitaria eficaz contra una amplia variedad de antígenos en múltiples especies y con efectos secundarios mínimos proporcionan una importante contribución al campo técnico de las vacunas, tal y como lo hace la composición de la invención.

Adicionalmente, de la combinación de D1 y D2 tal y como lo señala el Examinador la persona medianamente versada en la materia obtendría composiciones de adyuvantes que comprenden una emulsión de agua en aceite que comprende: (i) un aceite no metabolizable; (ii) un

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

tensioactivo; y (iii) agua; y (b) una solución glicolípido que comprende: (i) un glicolípido; (ii) un tampón; (iii) un tensioactivo; (iv) ácidos débiles; y (v) alcoholes; sin ninguna pista sobre si dicha combinación daría lugar a los mismos resultados de la presente invención.

Por otro lado, el conocimiento derivado de los artículos "*Effect of different adjuvants on PCV2-associated lesions*" and "*Carbigen(polymer based adjuvant) Technical Bulletin*" no es suficiente para enseñar a la persona medianamente versada en la materia que la presencia de una saponina, un estero, un amonio cuaternario, un ácido poliacrílico y un glicolípido es esencial a fin de proporcionar una composición adyuvante que mejora la actividad y reduce los efectos adversos de una amplia variedad de compuestos inmunogénicos.

iii) En cuanto a la Reivindicación 2 de la presente invención la cual reclama el método de obtención de la composición de la presente invención, me permito llamar la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas a esta reivindicación, la cual ahora reclama:

"Un procedimiento para preparar una composición inmunogénica de la Reivindicación 1, que comprende:

- a) preparar una composición del componente antigénico en un tampón;*
- b) adicionar la saponina a la composición de la etapa (a);*
- c) adicionar el estero a la composición de la etapa (b);*
- d) adicionar el compuesto de amonio cuaternario a la composición de la etapa (c);*
- e) adicionar el ácido poliacrílico a la composición de la etapa (d); y*
- f) adicionar el acetato de N-(2-deoxy-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida a la composición de la etapa (e)"*

Las diferencias entre D1 y el procedimiento de la invención se encuentra en las etapas b-f, ya que D1 no sugiere o enseña la preparación de una composición inmunogénica que comprenda todos y cada uno de los ingredientes característicos de la composición de la invención, por lo tanto, los pasos b a f no se encuentran contemplados en D1.

Tal y como se señaló anteriormente, el efecto técnico del procedimiento de la invención consiste en obtener una composición altamente inmunogénica que presente los resultados de los Ejemplos 19-24 presentados anteriormente.

En cuanto a D2, dicho documento no enseña o sugiere las etapas particulares y el orden de adición de cada uno de los ingredientes de la composición inmunogénica de la invención, por lo que la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las sugerencias de D1 y D2, no podría derivar el orden de las etapas tal y como se encuentran en la presente invención además de que los ingredientes usados en el procedimiento de la presente invención son diferentes a los de D2. Por lo tanto, la Reivindicación 2 se considera inventiva.

iv) En este sentido, vale la pena señalar que el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la composición reclamado tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **uso o efecto sorprendente**.⁹ Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características de la composición reclamada es inesperada, sino también que los efectos técnicos logrado por la misma, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

Así, resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que este debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas** y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia la ruta sintética aquí reclamada, la cual, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador, donde supuestamente el desarrollo de la composición aquí reclamada es obvia, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo de la presente invención suministrada anteriormente, la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar la composición aquí reclamada.

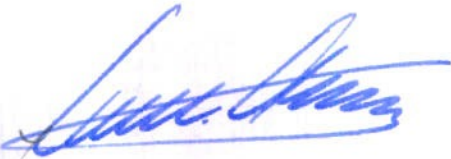
⁹ Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

ANEXO 1: Declaración jurada del Dr. Dominowski

Ukrainian Patent Application No. A201013068
Zoetis P LLC

Declaration of Paul J Dominowski

Dear Sirs,

I, Paul J. Dominowski, do declare as follows:

I hold the position of Senior Principal Scientist at Patentee's assignee, Zoetis P LLC

I received a B.S. degree in Microbiology and a B.S. degree in Public Health from the University of Wisconsin in 1991, a M.S. degree in Microbiology, Immunology and Preventive Medicine from Iowa State University in 1994, and a Ph.D. degree in Immunology from Western Michigan University in 2008.

I have been employed by Pfizer Inc. since 1997, specializing in the areas of Analytical and Chemistry and Drug Formulation. I am a co-inventor of Ukrainian Patent Application No. A201013068. My research focus is drawn to the field of engaging the immune system to treat cancer and infectious diseases, either as a method of therapy or prophylaxis. My specialty has focused on developing immunomodulators and vaccine adjuvants designed to accomplish this task. I have areas of expertise that include vaccine design and formulation and vaccine adjuvant design.

The present Declaration under Oath is provided in regard of the subject matter disclosed in Ukrainian Patent Application No. A201013068.

Sterols

Sterols are a family of polycyclic compounds. The nucleus of a sterol molecule, which is rigid and planar, is shown in Figure 1.

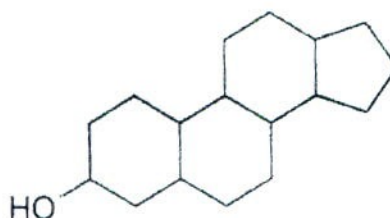


Figure 1. Sterol nucleus

The plant sterols are triterpenes with a tetracyclic cyclopenta[*a*]phenanthrene structure and a side chain at carbon 17. (http://lipidlibrary.aocs.org/lipids/plant_st/index.htm) As can be seen in Figure 2, the representative examples of sterols contain the sterol nucleus but have different hydrocarbon side chains.

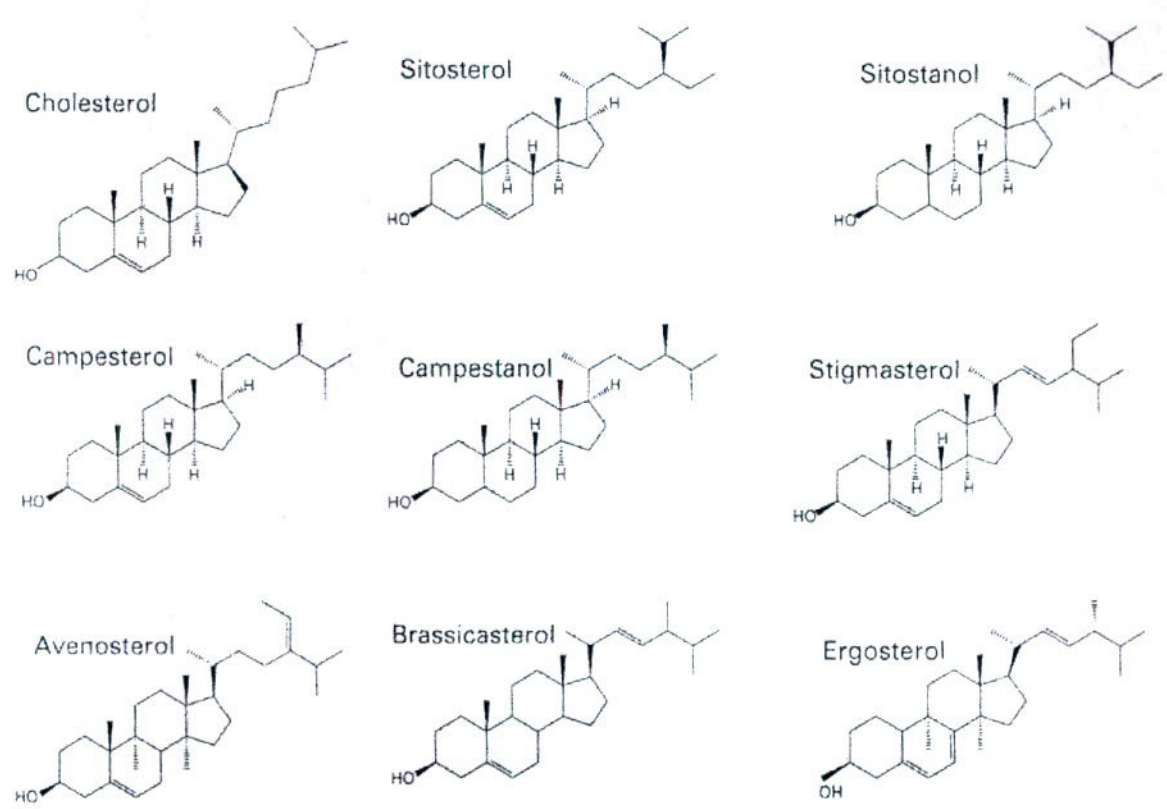


Figure 2. Structure of cholesterol and other sterols.

(From: Kidambi, *J. Clin. Pathol.*, 2008; Vol. 61:588-594)

Cholesterol is a fat-like bipolar (hydrophilic and hydrophobic) sterol (triterpene) of animal origin. It contains the four-ring sterol nucleus with a flexible hydrocarbon side chain at carbon 17. It is insoluble in water because of its hydrophobic component. It is considered a basic sterol because all steroids are made from cholesterol – hence the decision to use cholesterol as the “test sterol” in the present application as it would be predictable that other sterols would react with saponins in the same way.

Saponins

Saponins are a mixture of triterpenoids (modified triterpenes). They are glycosidic compounds that are produced as secondary metabolites in a wide variety of plant species. Structurally, saponins consist of any aglycone attached to one or more sugar chains. Saponins can be classified according to their aglycone composition: Triterpene glycosides, Steroid glycosides, and Steroid alkaloid glycosides (as per page 11, lines 8-10 of WO 2005/097181 A1).

Triterpenes are a class of terpenes consisting of six isoprene units and have the molecular formula $C_{30}H_{48}$. The isoprene units of triterpenes can be linear or rings. If in a ring structure, the rings are arranged in a four or five ring configuration of 30 carbons with several oxygens attached. Triterpenoids suitable for use in the adjuvant compositions can come from many sources, either plant-derived or synthetic equivalents, including but not limited to, *Quillaja*

saponaria, tomatine, ginseng extracts, mushrooms, and alkaloid glycosides structurally similar to steroidal saponins. The structure of betulin, naturally-occurring triterpene, is shown in Figure 3.

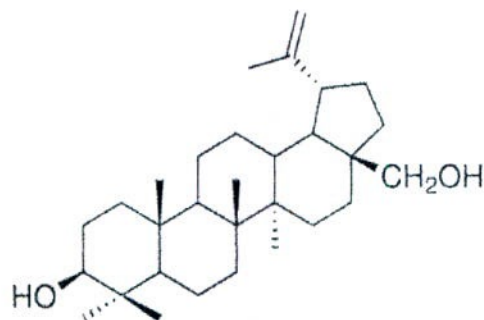


Figure 3. Structure of betulin

(From: <http://www.betulinines.com/index.php?page=triterpeny>)

Saponin (or triterpene) glycosides (or glycosidic triterpenes) reduce surface tension of water with foaming and will break down lipids. Usually triterpene saponins are designated as such by the suffix ending -side, such as ginsenoside, or astragaloside, named for the plant genera they were first discovered in. Some, such as the ginsenosides and eleutherosides are designated Rx where the suffix x = a, a1, b2, is indicative of the relative position of the saponin spots from top to bottom of a thin layer chromatogram. Another, common, example of a saponin glycoside is Quil A, the partially purified saponin fraction extracted from the bark of the South American tree *Quillaja saponaria* Molina in which the non-saponin components are removed. Quil A is a heterogeneous mixture of closely related saponins (more specifically, saponin glycosides). The components of Quil A differ mainly in the composition of their sugar chains (Higuchi and Komori, *Phytochemistry*, 1987; Vol. 26, No. 8:2357-2360). Quillaja saponins have a five-ringed quillaic acid backbone with two carbohydrate chains, consisting of two to five sugar units, attached to the 3' and 28' carbons of the quillaic acid molecule (Higuchi and Komori, 1987 and Rönnberg *et al.*, *Vaccine*, 1997; Vol. 15, No. 17/18:1820-1826; references from Demana *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 2007; Vol. 342, Issues 1-2:49-61). The structure of QS21 (a purified extract from Quil A) is shown in Figure 4.

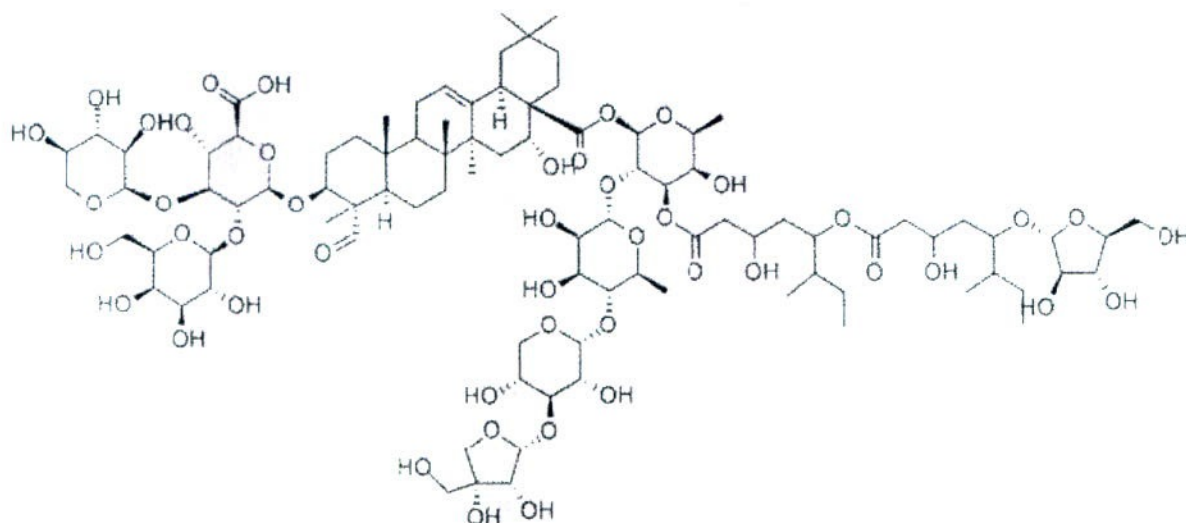


Figure 4. Structure of QS21

(From: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB21396474.htm)

The use of saponins as adjuvants is associated with a number of disadvantages. Saponins are soluble and thus stimulate a non-specific immune response. The goal of vaccinology, however, is to stimulate a targeted response to a specific antigen or antigens. When used in vaccines containing modified live enveloped viruses, saponins disrupt the viral envelope and thereby inactivate the viral antigens.

Because sterols and saponins are both triterpenes, they have the same nucleus, as seen in Figure 1 (and the Figures 2-4). Three 6-carbon rings that are part of the nucleus of the sterol molecule interact with the same structure on the saponin molecule to form the helical micelles. Moreover, by doing so, this results in the elimination of some of the less desirable effects of the saponin glycoside (such as severe local reactions, granulomas, and toxicity) without compromising its immunostimulatory capacity.

Cholesterol is a basic (simple) sterol. The side chain is uncomplicated. Saponin glycosides are available from several sources. Quil A is a heterogeneous mixture of closely related saponin glycosides and provides a rich source of the same. After discovering that Quil A and cholesterol could interact to form helical micelles, other sterols would predictably react with other saponin glycosides in the same manner. Minor differences in the structure of the sterol or the saponin glycoside will not affect the chemistry of the reaction.

Quaternary amine compounds

Quaternary amine compounds are ammonium-based compounds with four hydrocarbon groups. In practice, hydrocarbon groups are generally limited to alkyl or aryl groups. Thus, quaternary amine compounds are a relatively structurally simple class of compounds, and therefore, the compounds of this class would be expected to have similar properties.

20
Ukrainian Patent Application No. A201013068
Zoetis Inc.

I hereby certify that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true, and further that willful false statements, and the like, may jeopardize the validity of any application or patent issuing (or being reexamined) thereon, and are subject to fine or imprisonment, or both.

Dated: 8 May 2013

Respectfully submitted,


Paul J. Dominowski, PhD