



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 INMUNOGÉNICAS QUE COMPRENDEN UN ANTÍGENO Y UNA FORMULACIÓN ADYUVANTE CONFORMADA POR UNA SAPONINA, UN ESTEROL, UN COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO, UN ÁCIDO POLIACRÍLICO Y ACETATO DE N-(2-DESOXI-2-L-LEUCILAMINO-β-D-GLUCOPIRANOSIL)-N-OCTADECIL-DODECAN AMIDA"

Solicitante: ZOETIS LLC

Nuestra Ref.: P2010/000169

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer Recurso de Reposición en contra de la Resolución No. 52558, notificada por edicto desfijado el 01 de octubre de 2015.

1. ANTECEDENTES

1.1. Mediante escrito radicado ante la SIC, el 22 de diciembre de 2010 se presentó la solicitud de patente de invención titulada "COMPOSICIONES ADYUVANTES NOVEDOSAS", en adelante simplemente referida como la invención.

1.2. A través de la expedición del Oficio No. 22739, notificado por fijación en lista No. 450 de fecha 18 de diciembre de 2012, la SIC emitió su primer examen de fondo.

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

1.3. El solicitante, en cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486, mediante escrito radicado el 06 de mayo de 2013 y encontrándose dentro del término legal establecido para tal fin, presentó respuesta al primer examen de fondo adjuntando un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 11 reivindicaciones, que remplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 22 de diciembre de 2010.

1.4. La SIC emitió la Resolución No. 78865 notificada por edicto desfijado el 24 de enero de 2014, por medio de la cual niega la totalidad de las Reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo, citando 4 documentos que no habían sido citados como estado de la técnica en el examen de fondo.

1.5. El 31 de enero de 2014 presenté un Recurso de Reposición con el fin de que se revocara la Resolución No. 78865 del 17 de diciembre de 2013 y en su lugar se emitiera un segundo examen de patentabilidad que versara sobre los nuevos argumentos incluidos en la resolución requerida.

1.6. Posteriormente, la SIC emitió la Resolución No. 67380 notificada por edicto desfijado el 19 de diciembre de 2014, en la cual revoca en su totalidad la Resolución No. 78865 y por lo tanto resuelve enviar el expediente a la dirección de nuevas Creaciones con el fin de efectuar un nuevo examen de patentabilidad. Así, a través de la expedición del oficio 2855, notificado por fijación en lista No. 012 del 24 de marzo de 2015, la SIC emitió su segundo examen de fondo.

1.7. Nuevamente, y en cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486, mediante escrito radicado el 22 de junio de 2015 y encontrándose dentro del término legal establecido para tal fin, presenté respuesta al segundo examen de fondo adjuntando un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 9 reivindicaciones, que remplazó en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 06 de mayo de 2013.

1.8. Mediante Resolución No. 52558 notificada por edicto No. 035 que se desfijó el 01 de octubre de 2015, la SIC niega la patente de invención por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

2.1. Que se revoque la resolución aquí recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente Recurso de Reposición, o en su defecto aquellas reivindicaciones que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar la patentabilidad de las Reivindicaciones 1 a 9 en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. a- El Despacho insiste que la Reivindicación 1 carece de nivel inventivo a la luz de los documentos US2005/0220814 (D1) y US2007/0196384 (D2) presentando la siguiente tabla comparativa:

Características esenciales	D1	D2
Composición inmunogénica que comprende:	Vacuna que comprende moléculas inmunoestimuladoras: (Pág. 5, [Párr. 0067] y Pág. 18, Rv. 1)	Composición que comprende: (Col. 16, Rv.17)
Un antígeno (en una cantidad inmunológicamente efectiva)	Antígeno (BVDV-1/2) (Pág. 18, Rv. 1 y Pág.19, Rv.8)	Antígeno (virus bovino sintético respiratorio modificado) (Pág. 9, Párr. [0101] y Col. 16, Rvs.16-17)
Formulación adyuvante comprende: -Una saponina -Un esteroide -Un amonio cuaternario (DDA) -Un ácido poliacrílico (0,0001%-75%) - Acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanoilamida	-Complejo de micelas helicoidales formado por: Extracto de <i>Quillaja saponaria</i> (Quil A) Esterol (Colesterol) -Adicionalmente bromuro de dimetil dioctadecil amonio (DDA). -Polímeros del ácido acrílico como agentes inmunoestimulantes (Pág.3, [Párr. 0025]; Pág. 5, [Párrs. 0066-0067]; Pág. 6, [Párrs. 0074-0075]; Pág. 12, Tabla 1 Pág.18, Rv.1 y Pág.19, Rvs. 5-6)	- Acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanoilamida -Tampón -Surfactante -Etanol -Ácido acético Sugiere la presencia del extracto purificado de <i>Quillaja saponaria</i> , bromuro de dimetil dioctadecil amonio y polímeros derivados del ácido acrílico como moléculas inmunoestimulantes (Pág. 9, [Párrs. 0096-0099] y Col. 16, Rv.17)

El Despacho sostiene que D1 es considerado el estado de la técnica más cercano a la invención, porque divulga vacunas que comprenden un antígeno incorporado en un sistema adyuvante que forma un complejo micelial helicoidal, que comprende un esteroide y una saponina; además dicho complejo puede contener DDA y polímeros del ácido acrílico. Este sistema aumenta la respuesta inmunoprotectora inducida por el antígeno.

El Despacho argumenta que la diferencia entre la composición de la Reivindicación 1 y D1 es que la composición reclamada contiene un ácido poliacrílico y el compuesto acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoil amida, mientras que dichos ingredientes no se encuentran sugeridos en D1.

El efecto que logra incluir el polímero de ácido acrílico y el compuesto acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoil amida es el aumento de los títulos de anticuerpos y la disminución de las lesiones tisulares asociables a la administración de la vacuna. Así pues, el problema técnico objetivo es cómo proporcionar composiciones inmunogénicas que aumenten la respuesta inmunológica. Sin embargo, D2 enseña vacunas que comprenden composiciones adyuvantes en forma de micelas que contienen glicolípidos como la N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoil amida, que permiten la liberación del antígeno. D2 además sugiere que las vacunas pueden contener derivados del ácido acrílico, DDA, saponina QuilA y colesterol, moléculas que son inmunestimuladoras.

De acuerdo con lo anterior, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir dentro de la vacuna de D1 el compuesto acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoil amida de acuerdo con las enseñanzas de D2, para así obtener el objeto de la Reivindicación 1 de la invención.

b- En cuanto a la reivindicación 2, el Despacho presenta la siguiente tabla comparativa:

Características esenciales	D1	D2
Procedimiento de preparación inmunogénica que comprende:	Procedimiento de preparación de vacunas que comprende:	Método de preparación de composiciones adyuvantes inmunogénicas que comprende:
a)preparar una composición del componente antigénico en un tampón	Mezclar un antígeno en lecitina (Pág. 10, Ejs.1 y 4)	Mezclar el glicolípido acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida con los demás excipientes de la formulación adyuvante y adicionar un buffer seleccionado de fosfato, MES,MOPS, TES, HEPES, TRIS; luego agregar el antígeno (Pág. 10, Ejs. 1 y 3; Pág. 13, Ej. 11 y Págs. 16-17, Rvs. 18-19)
b)adicionar la saponina a la composición de la etapa (a)	Adicionar la combinación antígeno/lecitina a la mezcla Quil A, colesterol y DDA (Pág. 10, Ej 2 y Pág. 12, Ej. 11)	
c)adicionar el esteroil 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)	No menciona	
f)adicionar el Acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida a la composición de la etapa (e)	No menciona	

El Despacho señala que D1 es el documento más cercano, porque divulga métodos de preparación de vacunas que comprenden un antígeno incorporado en un sistema adyuvante que forma un complejo micelial helicoidal y que comprende un esteroles y una saponina, además éste complejo puede contener DDA y polímeros del ácido acrílico, el cual aumenta la respuesta inmunoprotectora.

El despacho argumenta que las diferencias entre la Reivindicación 2 y el método de D1 es que el procedimiento reclamado incluye una etapa en la que se adiciona el antígeno a un agente tampón y unas etapas posteriores en las cuales se agrega un ácido poliacrílico y al compuesto acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino- β -D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida, mientras que D1 incluye una etapa en la que el antígeno es mezclado con lecitina y no se incluyen ni sugieren las etapas de adición de un ácido poliacrílico y del compuesto N-2-desoxi-2-L-leucilamino- β -D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoilamida. El efecto que logra incluir las etapas mencionadas es obtener composiciones que incrementan los títulos de anticuerpos y la disminución de las lesiones tisulares asociadas a la administración de una vacuna. De acuerdo con lo anterior, el problema técnico objetivo que busca resolver la invención es cómo proporcionar procedimientos de preparación de composiciones que incrementan los títulos de anticuerpos y que disminuyan las lesiones tisulares.

Sin embargo, la inclusión de las etapas faltantes en D1 se encuentran descritas en D2, que enseña un método de preparación de composiciones inmunoestimulantes que incluyen una etapa de adición de un agente tampón y una etapa de adición del compuesto acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino- β -D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoil amida, al igual que etapas en las que se incluyen ácidos poliacrílicos. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a incluir dentro del método de preparación de D1 las etapas de D2.

c- i) Frente a mis argumentos presentados en respuesta al segundo examen de fondo, el Despacho señala que la composición reclamada es general, ya que las definiciones de saponina, esteroles y polímero del ácido acrílico sólo señalan que cualquier tipo de saponina, esteroles y polímero del ácido acrílico presenta el mismo efecto inmunogénico. Sin embargo, la solicitud no desarrolla o prueba todas las posibles combinaciones derivadas de estas definiciones, es decir, no es posible predecir el comportamiento inmunológico desde la generalidad. El Despacho finalmente señala que las composiciones se deben definir en términos de sus ingredientes activos, excipientes y sus correspondientes proporciones.

ii) Por otro lado, el Despacho sostiene que el argumento del solicitante que establece que el glicolípido y los polímeros del ácido acrílico reducen el efecto inmunogénico del adyuvante con respecto a un antígeno en particular, es contradictorio, ya que el estado de la

técnica revela que tanto los polímeros del ácido acrílico como los glicolípidos son moléculas inmunoestimuladoras, lo que coincide con lo definido en la presente invención. Adicionalmente, dicho argumento sugiere que es necesario evaluar el efecto de cada formulación adyuvante que contenga dichos compuestos específicos.

3.2. a- En primer lugar, con el ánimo de facilitar el trámite y así reclamar la materia de una forma completamente clara y concisa, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto**, el cual remplace en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado el 22 de junio de 2015, y que contiene las siguientes limitaciones:

- En la Reivindicación 1 se limita la saponina como Quil A o una fracción purificada del mismo, y el esterol se limita al grupo que consiste de β -sistosterol, stigmasterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol, lo cual encuentra soporte en la página 22 del Capítulo Descriptivo, al igual que en la declaración jurada del Dr. Dominowski (ANEXO 1) que se adjuntó en respuesta al segundo examen de fondo y que se adjunta nuevamente al presente memorial;
- En la etapa b) del proceso de la Reivindicación 2 se limita la saponina de acuerdo con la Reivindicación 1;
- La Reivindicación 3 se limita el esterol a colesterol.

Vale la pena 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. Por el contrario, éstas corresponden a una **drástica** limitación de la materia reivindicada.

b. Ahora bien, frente a los argumentos del Despacho sobre la falta de nivel inventivo de la Reivindicación 1 de la invención, me permito presentar mis argumentos siguiendo el análisis problema-solución.

De esta manera, 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.¹ 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

¹Superintendencia de Industria y Comercio, *op. cit.*, sección 2.13.5.1, página 131, 2014.

a un problema técnico persistente, y lo haré de acuerdo con la metodología descrita por la Guía de la SIC²:

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

El Despacho considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención, por lo tanto, dicho documento será considerado como el arte previo más cercano para realizar el análisis.

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

A continuación, me permito mostrar la siguiente tabla con las diferencias entre D1 y las composiciones adyuvantes de la invención:

Reivindicación 1	D1
Composición inmunogénica que comprende:	Una vacuna que comprende un antígeno
Quil A o una fracción purificada del mismo,	Un glicósido de saponina-Quil A-
Un esteroide seleccionado del grupo que consiste de β-sitosterol, stigmasterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol	Un esteroide-colesterol-
Un compuesto de amonio cuaternario seleccionado del grupo que consiste de bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA) y avridina	DDA o avridina-Componente opcional-
un ácido poliacrílico	Polímeros de ácido poliacrílico
acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida	<u>No menciona</u>

² Ibid. Sección 2.13.5, páginas 131-134.

el Quil A o la fracción purificada del mismo está presente en una cantidad entre 1µg a 5000µg por dosis	<u>No menciona</u>
el estero1 está presente en una cantidad entre 1 µg a 5000 µg por dosis	<u>No menciona</u>
el compuesto de amonio cuaternario está presente en una cantidad entre 1 µg a 5000 µg por dosis	<u>No menciona</u>
el polímero está presente en una cantidad entre 0,0001% v/v y 75% v/v	<u>No menciona</u>
el acetato de N-(2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida está presente en una cantidad entre 0,01 mg a 10 mg por dosis	<u>No menciona</u>

Tal y como lo señalé en mi respuesta al segundo examen de fondo emitido por el Despacho, y también como lo reconoce este mismo, la diferencia entre la Reivindicación 1 de la invención y D1 es que dicho documento no enseña ni sugiere composiciones adyuvantes que comprendan un glicolípido, es decir no incluye el acetato de N-2-desoxi-2-L-leucilamino-β-D-glucopiranosil)-N-octadecildodecanoil amida.

De hecho, 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. 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 estero1, 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 como se reclama en las composiciones de la invención. D1 simplemente pone como ejemplo componentes adicionales que pueden ser utilizados, pero las enseñanzas de D1 se encuentran dirigidas a una emulsión aceite en agua que comprende un aceite no metabolizable y un surfactante.

Es decir, aunque D1 señala de manera general un gran grupo de posibles adyuvantes, el Despacho deja de lado las características esenciales de la invención y adicionalmente las sugerencias del arte previo citado, que no llevan, de ninguna manera, a realizar una combinación adyuvante como la reclamada en la invención.

Finalmente, me permito señalar que D1 no muestra las dificultades que presentan los adyuvantes convencionales, y por el contrario, simplemente sugiere que los adyuvantes en general producen respuestas inmunes, por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia que busque solucionar las dificultades en cuanto a efectos secundarios y de formulación de los adyuvantes no tomaría como punto de partida a D1, teniendo en cuenta que dicho documento de ninguna manera evidencia los problemas técnicos que pretende solucionar la composición adyuvante de la invención.

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

En este punto me permito señalar que las formulaciones adyuvantes de la presente invención son flexibles, es decir, tienen capacidad para producir respuestas benéficas con una variedad de antígenos en una variedad de huéspedes.

Adicionalmente, el adyuvante de la invención (QCDCR) es un adyuvante sinérgico, en otras palabras, es capaz de producir una respuesta altamente inmunogénica que la suma de las respuestas inmunes producidas por las subcombinaciones de QCDCR. Esta propiedad no ha sido sugerida por el arte previo citado por el Despacho.

Finalmente, me permito presentar los resultados de los Ejemplos 19-24, 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/colecsterol/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	26
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 manera simple a partir de D1 y D2, tal como el Despacho argumenta. 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).

Lo anterior se puede comprobar en la Tabla 25 del Ejemplo 23 de la invención, la cual muestra que los títulos neutralizantes en suero producidos por la vacuna que contiene QCDCR fue de 1448, que es mayor que la suma de títulos producidos por DRC y QCRC. De la misma manera, en la Tabla 27 del ejemplo 24, los títulos neutralizantes en suero producidos por la vacuna que contiene QCDCR fue mayor que la suma de los títulos producidos por QCDC, QCCR, DRC y RC, lo que no es predecible por el arte previo citado.

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 y que además carezca de efectos secundarios y de las dificultades de formulación de los adyuvantes convencionales.

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 utilizadas con el glicolípido, y que tales moléculas inmunoestimulantes adicionales incluyen saponinas, Quil A, dimetil dioctadecil amonio bromuro (DDA) y Carbopol. D2 continúa sugiriendo que Quil A se utiliza a menudo en combinación con colesterol. Por lo tanto, esta no es una clara sugerencia 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.

De hecho, D2 se centra en la estabilidad de la solución de sal de glicolípidos, y evidentemente no hay enseñanza o sugerencia alguna que pueda llevar a la persona medianamente versada en la materia a saber 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.

Adicionalmente, de la combinación de D1 y D2 tal y como lo señala el Despacho, 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 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 sugerencia sobre si dicha combinación daría lugar a los mismos resultados de la presente invención.

c- De otra parte, me permito señalar que el Despacho se equivoca cuando afirma:

“Finalmente, la solicitante señala que el glicolípido y los polímeros del ácido acrílico reducen el efecto inmunogénico del adyuvante con respecto a un antígeno en particular; este Despacho manifiesta que dicho argumento es contradictorio comoquiera que el estado de la técnica trasladado revela que tanto los polímeros del ácido acrílico como los glicolípidos son moléculas inmunoestimuladoras, lo que está en concordancia con lo definido en la presente solicitud (...)” (subrayado fuera del texto)

Ya que está dejando de lado uno de los problemas técnicos a los que se ha visto enfrentado los inventores de la presente solicitud, tal y como se señala en el Capítulo Descriptivo de la invención, el uso de saponinas como adyuvantes está asociado a un número de desventajas. Las saponinas son solubles y así estimulan una respuesta inmunitaria no específica. El objetivo de la vacunación, sin embargo, es estimular una respuesta dirigida contra un antígeno o antígenos específicos. Las saponinas tienen una gran afinidad por el colesterol. Forman un complejo con el colesterol que se encuentra en las membranas celulares provocando la lisis de la célula. También se ha demostrado que provocan necrosis en el sitio de la inyección y que es difícil formularlas en forma de estructuras particuladas. Cuando se usan en las vacunas que contienen virus con cubierta vivos, las saponinas alteran la cubierta vírica y así inactivan los antígenos víricos.

Adicionalmente, las combinaciones de Quil A, se han combinado con colesterol y fosfolípidos, formando una estructura específica conocida como complejo inmunoestimulador (ISCOM) o matriz ISCOM (ISCOMATRIX). Los ISCOM, cuando se combinan con un antígeno, generalmente inducen una respuesta de linfocitos T citotóxicos Th1. Sin embargo, aunque

reducen mucho las propiedades hemolíticas de Quil A, la combinación de Quil A con colesterol no las elimina completamente. Otra limitación de los ISCOM es que un antígeno proteínico debe tener dominios hidrófobos lo suficientemente grandes como para interactuar con el ISCOM para que sea incorporado al ISCOM. Una proteína que es muy hidrófila no puede incorporarse a un ISCOM. Finalmente, los ISCOM pueden estimular una autoinmunitaria indeseable en el sujeto.

Es decir, el hecho de que el arte previo señale que ciertos compuestos pueden tener actividad inmunoestimuladora, no implica per se que dichos compuestos no tengan problemas en la inducción de la respuesta inmune, y por lo tanto no lleva fácilmente a la persona medianamente versada en la materia a suponer que la combinación de éstos no llevaría a un aumento en los efectos secundarios, en vez de reducirlos, como lo hace la formulación de la presente invención. En este sentido, cuando el Despacho ignora este hecho, claramente se encuentra tomando enseñanzas aisladas del arte previo para construir la invención, sin tener en cuenta las divulgaciones y desarrollos particulares de la presente invención. De hecho, la persona medianamente versada en la materia que se viera enfrentada a superar las dificultades de cada uno de los adyuvantes usados en la presente invención, no usaría a D1 y/o D2 como punto de partida, ya que dichos documentos no reportan las dificultades en el uso de dichos agentes inmunoestimuladores.

Por lo tanto, no es claro por qué el Despacho, aunque en la formulación del problema técnico tiene en cuenta la dificultad de los efectos secundarios, posteriormente ignora este problema técnico fundamental y simplemente señala que no es coherente, por no encontrarlo en ninguno de los documentos citados, cuando esto simplemente demuestra que el arte previo citado como más cercano ni siquiera comparte el problema técnico con la presente invención, lo que hace que se aleje de la invención y que además no sea tenido en cuenta por la persona medianamente versada en la materia.

d- Ahora bien, frente al proceso de la Reivindicación 2, me permito llevar a cabo el desarrollo de mis argumentos a través del método problema-solución, de la siguiente manera:

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

El Despacho señala que el arte previo más cercano a la invención reclamada en la Reivindicación 2 de la invención es D1, por lo tanto, dicho documento será utilizado para realizar el respectivo análisis.

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

D1 enseña emulsiones de aceite en agua microfluidizadas, sin embargo, ninguno de los ejemplos o de las divulgaciones de D1 muestran las etapas de un proceso, tal y como se encuentran en la Reivindicación 2 de la invención.

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

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

El efecto técnico causado por el procedimiento de la invención consiste en la obtención de una composición adyuvante que tiene una alta inmugenicidad que carece de efectos secundarios y que se puede formular dejando de lado las dificultades de formulación de los adyuvantes convencionales.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

Tal y como se señaló el problema técnico que pretende solucionar la presente invención es un procedimiento para proporcionar composiciones altamente inmunogénicas y que además carezca de efectos secundarios y de las dificultades de formulación de los adyuvantes convencionales, que presente los resultados de los Ejemplos 19-24 presentados anteriormente.

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.

En este punto me permito señalar que D2 no divulga o sugiere ninguna de las etapas del proceso de la invención y mucho menos el orden de adición particular de los ingredientes de la composición adyuvante. D2 simplemente describe la preparación de una formulación que comprende glicolípidos, ácidos débiles, alcoholes, surfactantes no iónicos y buffers, pero no la preparación de una composición que necesite la adición de una saponina, un esteroles, un compuesto de amonio cuaternario un ácido poliacrílico y un glicolípido como en el procedimiento de la invención. Es decir, la persona medianamente versada en la materia que busque desarrollar el procedimiento de la invención siguiendo las enseñanzas de D1 y/o D2,

necesariamente llegaría a un procedimiento que incluiría etapas con la adición de ácidos débiles, alcoholes, surfactantes no iónicos y buffers, tal como lo sugiere D2, y dejando por fuera las etapas b)-f) de la invención.

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.³ Por tales razones, es claro que en el presente caso, no sólo las características de la composición y el proceso reclamados 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 Despacho 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 de la SIC, 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.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y

³ Manual Andino de Patentes, ISBN-9978-43-855-6. Sección 10.8.1. Páginas 82.

motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

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
- Recibo de pago por modificación voluntaria

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Recurso de Reposición)

1. 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 Quil A o una fracción purificada del mismo, un esteroles seleccionado del grupo que consiste de β -sitosterol, estigmasterol, ergosterol, ergocalciferol y colesterol, 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) el Quil A o la fracción purificada del mismo está presente en una cantidad entre 1 μ g a 5000 μ g por dosis,
- b) el esteroles está presente en una cantidad entre 1 μ g a 5000 μ g por dosis,
- c) el compuesto de amonio cuaternario está presente en una cantidad entre 1 μ g a 5000 μ g 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-desoxi-2-L-leucilamino- β -D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida está presente en una cantidad entre 0,01 mg a 10 mg por dosis.

2. 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 el Quil A o una fracción purificada del mismo a la composición de la etapa (a);
- c) adicionar el esteroles 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-desoxi-2-L-leucilamino- β -D-glucopiranosil)-N-octadecil-dodecanamida a la composición de la etapa (e).

3. Una composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde el esteroles es colesterol.

4. La composición de la Reivindicación 1 o 3, en donde la saponina es Quil A o una

fracción purificada de la misma, el estero! es colesterol, y el compuesto de amonio cuaternario es bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA).

5. La composición de cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3 o 4, que comprende además un aceite.

6. La composición de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, 3 o 4, en donde el Quil A o una fracción purificada del mismo y el estero! forman micelas helicoidales.

7. El procedimiento de la Reivindicación 2, en donde la saponina es Quil A o una fracción purificada del mismo, el estero! es colesterol, y el compuesto de amonio cuaternario es bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA).

8. El procedimiento de la Reivindicación 2, que comprende además una etapa de homogenizar y microfluidificar la composición de la etapa (d).

9. El procedimiento de la Reivindicación 2, que comprende además una etapa de adicionar la composición de la etapa (f) a una fase oleosa.

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.

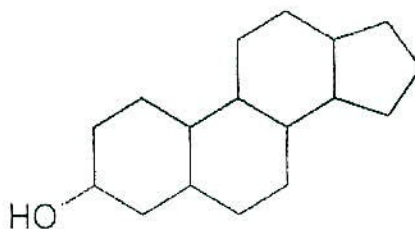


Figure 1. Sterol nucleus

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.

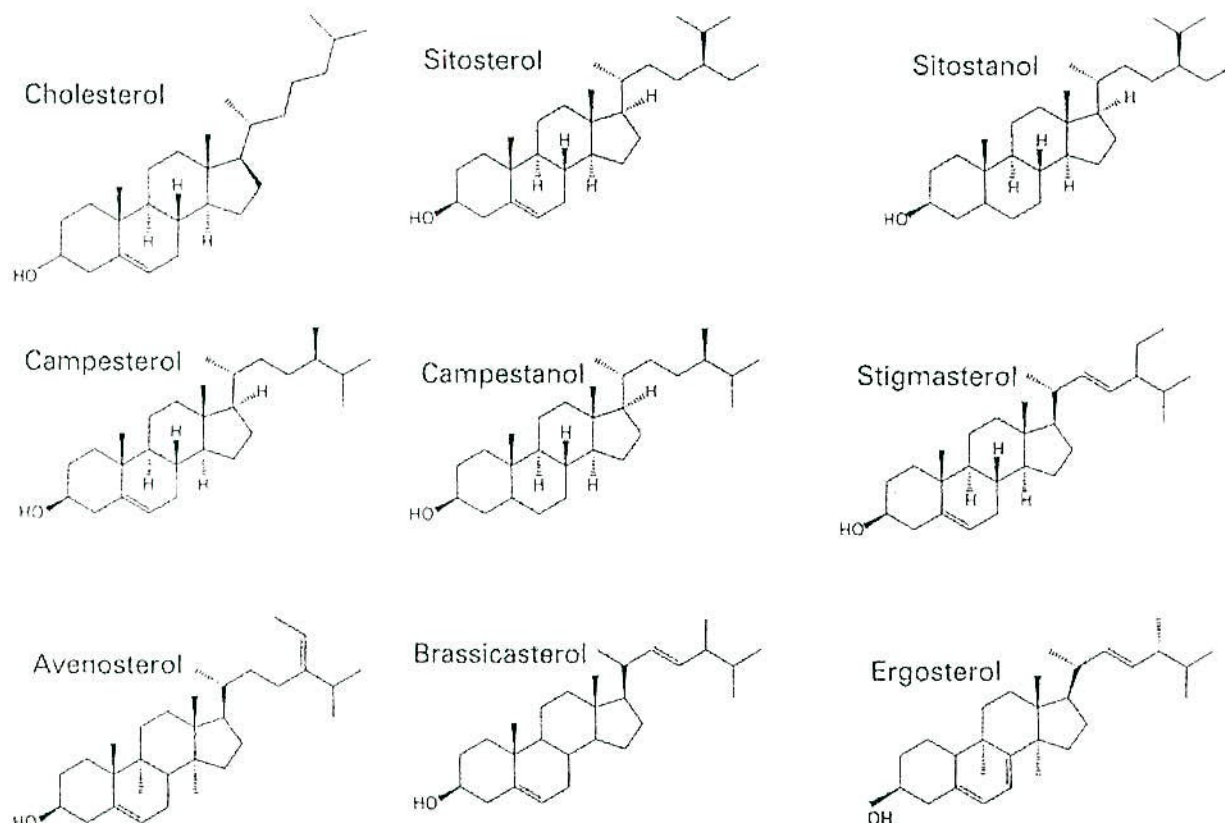


Figure 2. Structure of cholesterol and other sterols.

(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.

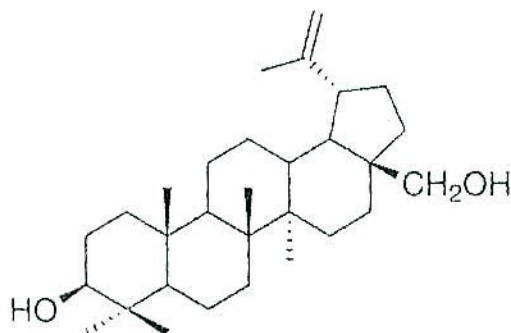


Figure 3. Structure of betulin

(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.

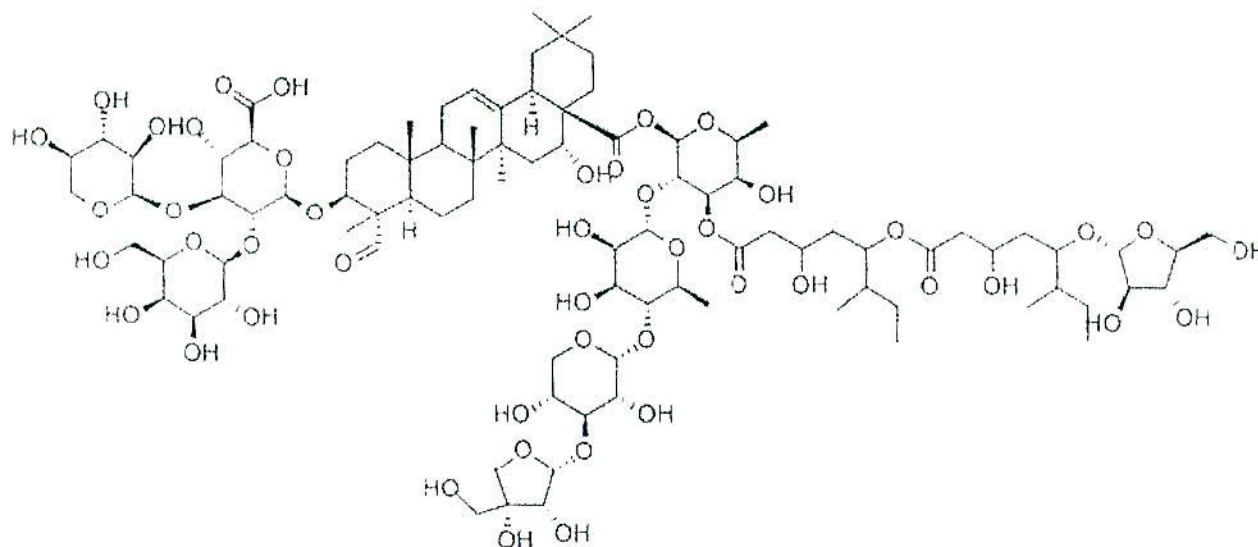


Figure 4. Structure of QS21

(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.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 110674

Bogotá D.C., Octubre 08 de 2015 - 15:02:08

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	22196	23/02/2015	500.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	94624	27/08/2015	500.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	97353	04/09/2015	6.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	97591	04/09/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	97596	04/09/2015	96.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	101343	15/09/2015	6.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	103002	18/09/2015	13.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	EN N. CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	132.000.00	132.000.00
			\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160889- -00025-0000
 Fecha: 2015-10-08 15:23:21 Dep. 2020 DIR. NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
 Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 8 de 2015 - 15:02:09