

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO
CARRERA 4 N
BOGOTA 8, C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 02-112910- -00016-0000

Fecha: 2009-09-02 16:45:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 8

611
350
314
360

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 412

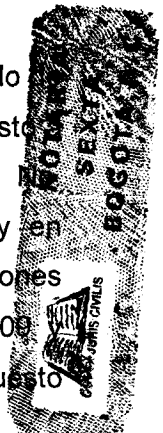
Referencia : Expediente No. 02112910
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"INMUNIZACIÓN DE GANADO LECHERO CON PROTEINA GapC
CONTRA LA INFECCIÓN DEL ESTREPTOCOCOS"
Solicitante : UNIVERSITY OF SASKATCHEWAN
Clase : C07K 014/195
Fecha de solicitud : Diciembre 12 de 2002

1. Yo, Emilio Ferrero, abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, obrando como apoderado de UNIVERSITY OF SASKATCHEWAN, en el asunto antes identificado, atentamente manifiesto a Usted que, en tiempo oportuno, interpongo recurso de reposición contra la resolución N. 39470 de fecha 31 de Julio de 2009, para que el artículo primero sea revocado y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención para las tres (3) reivindicaciones presentadas. Dicha resolución fue notificada por edicto fijado el 12 de Agosto de 2009, desfijado el 26 de Agosto de 2009 y por lo tanto, el presente recurso es interpuesto oportunamente.

2. Los motivos de inconformidad sobre los cuales sustento este recurso aparecen a continuación en este escrito.

3. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCIÓN N. 39470

La Resolución en su parte considerativa afirma que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no cumple con los requisitos de patentabilidad. Específicamente, la invención no cumple con el requisito de nivel inventivo, pues según sostiene el Examinador la materia reivindicada en la solicitud bajo estudio, resultaría obvia y se hubiese podido llegar de



CAVELIER

ABOGADOS

manera evidente a la misma a partir de los documentos D1 (Gase et al: Eyurop J. of Biochemistry vol. 238 No. 1) y D2 (US5328996).

4. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por ese Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que la presente solicitud no carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2.

La anterior afirmación tiene justificación jurídica y técnica por las siguientes razones:

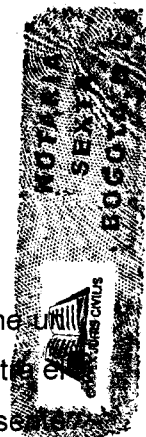
4.1 VIOLACIÓN DEL ARTÍCULO 18 DE LA DECISIÓN 486 DE LA COMISIÓN DE LA COMUNIDAD ANDINA

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, establece lo siguiente:

"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".

De acuerdo con lo anterior, ponemos de presente que la solicitud de mi representada tiene un efecto técnico inesperado, pues las vacunas reivindicadas pueden inducir la protección contra el cambio heterólogo. Lo anterior se sustenta en el Ejemplo 6 de la descripción de la presente solicitud, pues allí se describe que la vacunación con GapC de *S. dysgalactiae* provee una protección cruzada frente a la infección por *S. uberis*. Dicha protección cruzada fue sorprendente y no fue previamente enseñada o sugerida por los documentos D1 y D2.

Además de lo anterior, por favor note que los documentos citados no demuestran que la proteína GapC Streptococos se puede usar para inducir una respuesta protectora. El documento D1 no menciona nada sobre el uso de la proteína GapC Streptococos como vacuna y el documento D2 aunque sugiere que la proteína GapC Streptococos se puede usar en una composición inmunitaria, no describe dichas composiciones. Además, en dicho documento D2, no existen datos o evidencia alguna sobre el hecho que las composiciones pueden inducir una



protección cruzada
obvio por otra homología.

CAVELIER

ABOGADOS

respuesta protectora contra el cambio, lo cual es un estándar mayor que una respuesta inmunitaria. Por lo tanto, al leer el documento D2, una persona versada en la materia no podría suponer que las composiciones de D2 pueden inducir una respuesta protectora y que pueden ser usadas como una vacuna porque no existen datos o evidencia que lo sustenten.

Para su mayor referencia, adjunto al presente memorial el Ejemplo 6 de la solicitud equivalente U.S No. 2008/0213294, en donde se pueden ver resultados del estudio de vacas lactantes a las que se les administro vacunas de acuerdo a la invención reivindicada, las cuales fueron expuestas al contacto con S. uberis. Estos resultados muestran que la administración de la vacuna reivindicada induce protección significativa contra el cambio con S. uberis, demostrado por el conteo bajo de células somáticas en muestras de leche de las vacas vacunadas en comparación con las muestras de control.

Por lo anterior, queda demostrado el nivel inventivo de la presente solicitud en vista de los documentos D1 y D2, pues la solicitud de mi representada demuestra efectos sorprendes que no fueron enseñados o sugeridos en las referencias citadas. Además, una persona versada en la materia no podría suponer de los documentos D1 y D2 que las composiciones allí reveladas pudieran inducir una respuesta protectora y mucho menos que funcionaran como vacunas.

De acuerdo con las razones mencionadas anteriormente y con los datos del Ejemplo 6 de la solicitud equivalente adjunta, se muestra en consecuencia que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud es novedoso e inventivo con relación a los documentos D1 y D2.

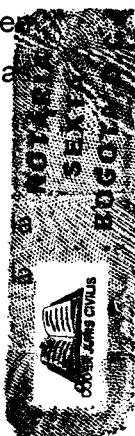
5. ANEXOS

- Páginas 19 a 21 de la solicitud equivalente, U.S. No. 2008/0213294

6. PETICIONES

Ruego a Usted entonces, lo siguiente:

6.1. Que se revoque el artículo PRIMERO de la Resolución No. 39470 en cuanto niega el privilegio de patente para el capítulo reivindicatorio de la presente invención.



CAVELIER

ABOGADOS

6.2. Que se otorgue la respectiva patente de invención para todas (3) las reivindicaciones del último pliego reivindicatorio.

7. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RECURRENTE

El nombre y la dirección del recurrente son:

UNIVERSITY OF SASKATCHEWAN

120 Veterinary Road,

Saskatoon,

Saskatchewan S7N 5E3,

Canadá

8. NOTIFICACIONES

Manifiesto a Usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho y en mis oficinas de abogado situadas en el Edificio Siski, Carrera 4a. No. 72-35, piso 4o. de esta ciudad.

Señor Superintendente,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929



COLO-13578-841-003-7
LMA\LMA\ID-157207\WPC13578
No. M-2009-157207\LMA

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

Ciudadano exhibió(eron) la(s) C.C.

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Quintero

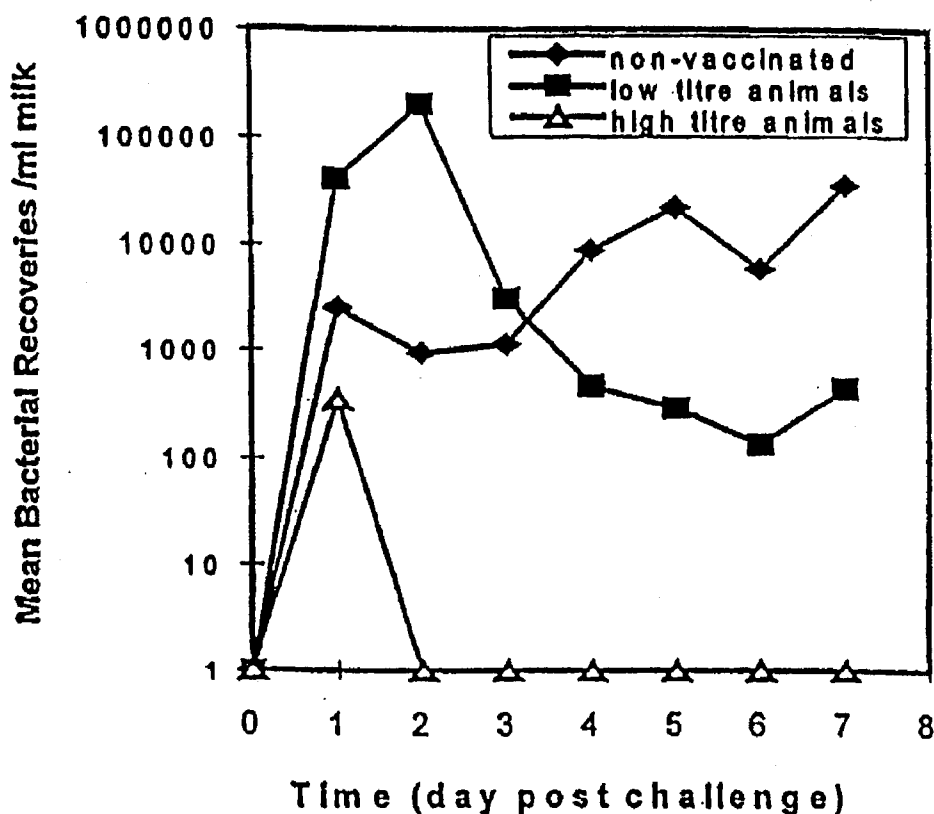




US 20080213294A1

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Bolton et al.(10) **Pub. No.: US 2008/0213294 A1**(43) **Pub. Date: Sep. 4, 2008**(54) **IMMUNIZATION OF DAIRY CATTLE WITH
GAPC PROTEIN AGAINST
STREPTOCOCCUS INFECTION**(60) Provisional application No. 60/211,022, filed on Jun.
12, 2000.**Publication Classification**(75) Inventors: **Alexandra J. Bolton**, Calgary
(CA); **Jose Perez-Casal**, Saskatoon
(CA); **Michael Fontaine**, West
Lothian (GB); **Andrew A. Potter**,
Saskatoon (CA)(51) **Int. Cl.**
A61K 39/02 (2006.01)
C07K 14/195 (2006.01)
C12N 15/31 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)
C07K 16/12 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)Correspondence Address:
ROBINS & PASTERNAK
1731 EMBARCADERO ROAD, SUITE 230
PALO ALTO, CA 94303 (US)(52) **U.S. CL.** **424/190.1; 530/350; 536/23.7;**
435/69.1; 424/244.1; 530/387.9; 435/7.1;
436/501(73) Assignee: **University of Saskatchewan**(21) Appl. No.: **11/891,738**(22) Filed: **Aug. 13, 2007****Related U.S. Application Data**(63) Continuation of application No. 11/005,508, filed on
Dec. 6, 2004, now Pat. No. 7,273,930, which is a
continuation of application No. 10/134,297, filed on
Apr. 26, 2002, now Pat. No. 6,833,134, which is a
continuation-in-part of application No. 09/878,781,
filed on Jun. 11, 2001, now Pat. No. 6,866,855.(57) **ABSTRACT**

The GapC plasmin binding protein genes of *Streptococcus dysgalactiae* (*S. dysgalactiae*), *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*), *Streptococcus uberis* (*S. uberis*), *Streptococcus parauberis* (*S. parauberis*), and *Streptococcus iniae* (*S. iniae*) are described, as well as the recombinant production of the GapC proteins therefrom. Also described is the use of the GapC proteins from those species in vaccine compositions to prevent or treat bacterial infections in general, and mastitis in particular.



well as the total number of infected quarters ($r^2=0.74$) (FIG. 22). Correlation was calculated using GraphPad Prism software, version 2.01 (GraphPad Software Inc., San Diego, Calif.).

[0244] This correlation is also illustrated in FIGS. 23 and 24 where the GapC-immunized group is subdivided into high titer and low titer responders. In these figures, "low titer responders" refer to the four animals with the poorest response against GapC while "high titer responders" refer to the remainder of the group. No colonization occurred in the high titer group, while even the low titer group showed reduced numbers of bacteria recovered after day 3.

EXAMPLE 5

Determination of Inflammatory Response

[0245] Inflammatory response was measured as a function of somatic cell count (i.e., lymphocytes, neutrophils, and monocytes). Somatic cell counts were measured in a Coulter counter using standard techniques, as recommended by Agriculture and Agri-Food Canada Pamphlet IDF50B (1985) *Milk and Milk products—Methods of Sampling*. Samples were always read within 48 hours of collection and fixation, at days 1 through 7 post challenge.

[0246] The numbers of somatic cells present in the gland was determined on each day post challenge. Numbers from the unchallenged quarter remained constant throughout the trial while on day 1, the GapC group was lower than the placebo-immunized group (FIG. 25). The difference between the GapC and the placebo groups was statistically significant. The individual data from day 1 is shown in FIG. 26; data for GapC-treated animals over a 7 day period post-challenge is shown in FIG. 27. Samples from the quarters of GapC-immunized animals were indistinguishable from unchallenged quarters.

[0247] Therefore, immunization with GapC reduced the inflammatory response following challenge with *S. dysgalactiae*.

EXAMPLE 6

Immunization and Challenge of Lactating Cows

[0248] Similar experiments to test the effectiveness of vaccines comprising *S. uberis* and *S. dysgalactiae* in lactating cows were conducted as follows. A total of 99 lactating Holstein cows were screened for the presence of serum IgG against *S. uberis* whole cells, GapC and CAMP) another streptococcal antigen. Four groups of 8 animals were selected for vaccination with a placebo, (6xHis)GapC of *S. uberis*, (6xHis)GapC of *S. dysgalactiae* and CAMP-3. Each vaccine dose (2 ml) included 100 µg/ml of purified (6xHis)GapC, CAMP-3 or antigen-free placebo (0.85% (w/v) saline), and 30% VSA3 (VIDO, Saskatoon, Saskatchewan, Canada; van Drunen Littel-van den Hurk et al. (1993) *Vaccine* 11:25-35). Cows received 2 subcutaneous injections in the neck at 36 (day 0) and 15 days prior to challenge. Eight days before challenge, milk samples from each quarter were analyzed for the presence of bacteria, and infected animals were excluded from the trial. Subsequently, 6 cows from each group were challenged. Three hrs before challenge, teats were washed with clean, warm water, dried, and alcohol swabbed. Milk samples were collected for somatic cell counts (SCC) and bacteriology. The left udder quarters remained unchallenged as controls. Three ml of inoculum was administered by intra-

mammary infusion to the right quarters of each animal, containing 3.0×10^7 cfu/ml of an exponential-phase culture of *S. uberis* SU21 (clinical isolate obtained from Animal Health Laboratory, Alberta, Canada) suspended in 0.85% (w/v) saline. Milk samples were collected from all quarters, daily for 7 days post-challenge, for determination of SSC and bacteriology. All samples were stored on ice, and analyzed within 48 hrs of collection. Clinical assessments of animals included measurement of rectal temperatures, and udder swelling (visual and palpated). A numerical score of 1 (normal) to 3.5 (severe mastitis) was assigned to each animal and used as a means of comparing the severity of mastitis among vaccine groups. Milk quality was assessed by the presence of clots.

[0249] Serum IgG titers were determined at the time of first and second vaccinations, at 8 days before challenge (day 28), and at 11 days post-challenge (day 47). Similarly, milk IgG titers were determined at day 21 and 43. Serum IgA titers were determined at day 21 and 47, and milk IgA titers were determined at day 21 and 43. Round-bottomed, 96-well microtiter plates (Nunc) were coated overnight at 4° C. with CAMP-3, and (6xHis)GapC of *S. uberis* and *S. dysgalactiae* (100 ng/well in 100 µl of carbonate buffer, pH 9.6), and blocked for 1 hr at 37° C. with 200 µl of PBSTg. 100 µl of test sample was added/well, and plates were incubated for 2 hrs at room temperature. After washing, alkaline phosphatase-conjugated goat anti-bovine IgG (H & L; Kirkegaard and Perry Labs. Inc., Gaithersburg, Md.) was added (100 µl/well), and plates were incubated for 1 hr at room temperature. Plates were washed, and alkaline phosphatase activity was detected at 405 nm following incubation with p-nitrophenyl phosphate in 1 M diethanolamine (pH 9.8) and 0.5 mM MgCl₂ for 1.5 hrs at room temperature.

[0250] Determination of milk IgG and IgA was carried out after treating milk with a commercially available rennin solution, as follows: one tablet of Rennet (CHR HANSEN) was dissolved in 40 ml of H₂O, and 0.1 ml of this solution was added to 2 ml of milk and incubated at room temperature for 4 hrs. Coagulated casein was pelleted by centrifugation at 3,000xg for 20 min, and the middle layer was removed (the top layer comprised fat) and analyzed as for serum samples. Both serum and milk titers were determined by the intersection of the least-square regression of the OD₄₀₅ versus logarithm of dilution with the OD₄₀₅ obtained from wells containing no serum.

[0251] Determination of SCC from milk samples was carried out at the Pacific Milk Analysis Laboratory (Chilliwak, British Columbia). Samples were collected in 14 ml polystyrene, round-bottomed tubes (Falcon) containing a preservative. SCC were fixed by mixing 0.5 ml of milk samples with 10 µl of fixative liquid (0.2 mg/ml eosine, 3.3% formaldehyde solution) for 18 hrs at 30° C. Samples were diluted 1/100 in emulsifier electrolyte solution (12% ethanol, 0.02% Triton X-100, 0.1 M NaCl), and incubated at 80° C. for 10 min. After cooling to room temperature, SCC were determined with a Coulter counter. Repeated measures analysis of variance of SCC among treatments, and over time, was performed using the SYSTAT 10 software package (SPSS Science, Chicago, USA).

[0252] Table 3 shows pre- and post-challenge titers, presented as the arithmetic means of the natural log transformed values of serum titers from all animals in each treatment group (standard deviations in parentheses). Prior to vaccination, only 4 animals showed any detectable serum IgG titer against (6xHis)GapC. Following vaccination, all animals

vaccinated with (6xHis)GapC showed a significant increase in both serum and milk anti-(6xHis)GapC IgG titers, which consistently remained at least 10-fold higher than the control animals, while anti-(6xHis)GapC IgG titers in animals vaccinated with CAMP-3 were similar to those of the control group. Anti-(6xHis)GapC IgG titers in milk were consistently lower than the corresponding values in serum. However, immediately prior to challenge the increased serum and milk IgG titers in (6xHis)GapC vaccinated animals, compared to control and CAMP-3 vaccinated animals, was apparent. Serum anti-(6xHis)GapC IgA levels were detectable in all groups prior to challenge, but rose significantly following challenge. Even the CAMP-3 vaccinated group showed an increase in serum anti-(6xHis)GapC IgA titers, most likely resulting from exposure to the cell surface-associated GapC of the *S. uberis* challenge bacteria. In CAMP-3 vaccinated animals, a post-challenge increase in anti-(6xHis)GapC milk IgG titers was also observed, although a corresponding increase was not observed in serum IgG titers. In contrast to serum, milk anti-(6xHis)GapC IgA was virtually undetectable in all groups, both pre- and post-challenge.

[0253] Following vaccination of cows with CAMP-3, there was a marked increase in serum and milk anti-CAMP IgG titers, compared to those of the control and (6xHis)GapC vaccinated animals. Furthermore, in contrast to anti-(6xHis)GapC IgG titers, anti-CAMP-3 titers increased post-challenge, whereas those for (6xHis)GapC decreased slightly. Although the cause is unknown, this observation was consistent throughout all vaccine groups; post-challenge serum anti-(6xHis)GapC IgG titers were found to have decreased, whereas the corresponding titers in milk had increased (with the exception of the *S. dysgalactiae* (6xHis)GapC vaccinated group). Pre-challenge, serum anti-CAMP-3 IgA titers were higher than the equivalent serum anti-(6xHis)GapC titers determined at the same time point (day 21), and at the time the post-challenge serum samples were taken, anti-CAMP-3 IgA levels had increased in all groups, most significantly in those vaccinated with CAMP-3. In contrast, both pre- and post-challenge milk anti-CAMP-3 IgA titers were virtually undetectable.

[0254] Following challenge with *S. uberis* SU21, at no point were bacteria recovered from any animals, vaccinated or otherwise. This is consistent with the results of a previous study (Finch et al. (1994) *Infect. Immun.* 62:3599-3603), where no bacteria were isolated following challenge from dairy cows vaccinated with heat-killed *S. uberis*, although bacteria were isolated from the unvaccinated control animals. It is possible that in the current study the inoculum administered was low enough to induce mastitis without causing persistent infection, even in unvaccinated animals. However, despite the absence of recoverable bacteria, animals did display clinical signs of disease, and SCC indicated that inflammation had occurred. Therefore, the challenge was deemed successful. Between vaccine groups, no significant differences were observed in rectal temperatures, and clinical scores determined that there were no significant differences in the severity of infection. Although no differences in milk yield were observed in any animals, the quality of milk was slightly affected in all groups, as discussed below.

[0255] The bovine udder is comprised of unconnected quarters, and by challenging only 2 quarters with *S. uberis* an internal control was provided for each animal. FIG. 28 shows

SCC over the course of the trial, for each particular vaccine group. On initial analysis, the reported SCC of the control group appeared somewhat variable; however, the overall relationship was an increase of SCC over time, explained by a quadratic relationship ($p=0.02$). After day 2, SCC of the control group increased markedly, reaching their highest level at day 4 post-challenge. SCC then decreased slightly, before rising markedly again by day 7 post-challenge. This somewhat erratic trend is consistent with SCC values reported elsewhere, following challenge of lactating cows with *S. uberis* (Finch et al. (1997) *Vaccine* 15:1138-1143; Finch et al. (1994) *Infect. Immun.* 62:3599-3603). The SCC of *S. dysgalactiae* (6xHis)GapC vaccinated animals increased sharply immediately post-challenge, reaching a maximum at day 3, before decreasing erratically over the remainder of the trial. Nevertheless, at no point was the decrease in SCC statistically significantly different from that of the control group, despite an apparent difference from day 4 post-challenge onward. This result may be because the *S. dysgalactiae* (6xHis)GapC is not as protective as that of *S. uberis*.

[0256] Vaccination with *S. uberis* (6xHis)GapC resulted in a significant decrease in SCC, compared to the control group. From day 3 onward, SCC in this group were statistically significantly lower than those of the control group (p values of 0.023 at day 3, 0.001 at day 4, 0.011 at day 5, 0.006 at day 6, and 0.000 at day 7 post-challenge). SCC of cows vaccinated with the CAMP-3 antigen were slightly higher than those of the *S. uberis* (6xHis)GapC vaccinated animals, although they were still clearly lower than those of the control group. Comparison of SCC of the control and CAMP-3 vaccinated groups revealed statistically significant differences at days 3 (p value of 0.033), 6 and 7 post-challenge (p values of 0.032, and 0.046 respectively), but not at days 4 and 5, even though SCC were obviously lower in the CAMP-3 vaccinated group on these days. Following challenge with SU21, the time that milk quality remained affected varied between vaccine groups. Post-challenge, milk quality in the control, *S. dysgalactiae* (6xHis)GapC, CAMP-3, and *S. uberis* (6xHis)GapC vaccinated groups was reduced for a total of 21, 24, 11, and 9 days respectively. According to this data, mastitis in the *S. dysgalactiae* (6xHis)GapC vaccinated group was no less severe, if not worse, than that of the control group. Conversely, although vaccination with *S. uberis* (6xHis)GapC did not completely prevent reduced milk quality, it did significantly reduce the length of time that milk quality was affected. Vaccination with CAMP-3 also appeared to reduce the length of time that milk quality was reduced, although not as much as in the *S. uberis* (6xHis)GapC group, which is in keeping with the SCC results.

[0257] Thus, vaccination with *S. uberis* (6xHis)GapC resulted in significant protection against heterologous challenge and *S. uberis* GapC is therefore suitable for use as a vaccine antigen against *S. uberis* mastitis, as well as against mastitis caused by heterologous strains.

TABLE 3

Anti-GapC and anti-CAMP IgG and IgA titers*					
Antigen	Group	IgG titers		IgA titers	
		Serum	Milk	Serum	Milk
GapC Pre-challenge	1	8.33 (±0.87)	4.28 (±0.55)	2.75 (±0.85)	0.86 (±1.10)
	2	12.74 (±1.64)	7.12 (±0.34)	3.39 (±0.31)	2.11 (±1.22)
	3	13.21 (±0.84)	7.85 (±1.09)	2.72 (±1.50)	1.24 (±1.33)
	4	9.41 (±0.69)	4.51 ± 0.61	2.09 (±1.03)	1.34 (±1.26)
Post-challenge	1	2.42 (±3.75)	6.38 (±0.55)	4.20 (±0.97)	1.35 (±1.55)
	2	10.12 (±1.34)	6.66 (±0.22)	4.78 (±0.94)	1.14 (±1.25)
	3	10.79 (±1.07)	9.05 (±1.64)	4.64 (±1.02)	1.31 (±1.22)
	4	5.30 (±4.14)	5.84 (±0.46)	3.49 (±3.28)	1.80 (±1.25)
CAMP Pre-challenge	1	7.35 (±1.00)	4.06 (±0.39)	1.63 (±1.53)	0.60 (±0.81)
	2	7.98 (±0.98)	5.33 (±0.34)	0.90 (±1.36)	1.77 (±0.90)
	3	7.21 (±0.99)	5.06 (±0.70)	2.56 (±1.90)	1.67 (±1.42)
	4	11.82 (±0.59)	8.37 (±1.02)	3.69 (±2.31)	1.46 (±1.44)
Post-challenge	1	6.19 (±4.82)	4.87 (±1.37)	0	0.58 (±0.94)
	2	6.98 (±3.52)	5.07 (±0.78)	1.46 (±2.42)	0.41 (±0.99)
	3	6.41 (±5.24)	5.26 (±1.00)	2.66 (±2.24)	1.85 (±1.42)
	4	13.47 (±0.55)	8.90 (±1.13)	5.09 (±1.42)	1.90 (±1.30)

*Groups shown are
1. Control,
2. *S. dysgalactiae* (6 × His)GapC,
3. *S. uberis* (6 × His)GapC, and
4. CAMP-3 vaccinates.
Pre-challenge data correspond to serum IgG titers at day 28, and serum IgA, milk IgG and IgA titers at day 21.
Post-challenge data correspond to serum IgG titers at day 47, and serum IgA, milk IgG and IgA titers at day 43.

[0258] Thus, the cloning, expression and characterization of various GapC plasmin binding proteins is disclosed, as are methods of using the same. Although preferred embodiments of the subject invention have been described in some detail, it is understood that obvious variations can be made without departing from the spirit and the scope of the invention as defined by the appended claims.

SEQUENCE LISTING

<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 12

<210> SEQ ID NO 1
<211> LENGTH: 37
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Description of Artificial Sequence: primer
gapC1

<400> SEQUENCE: 1

ggcggcggca tatggtagtt aaagttgcta ttaacgg 37

<210> SEQ ID NO 2
<211> LENGTH: 35
<212> TYPE: DNA
<213> ORGANISM: Artificial Sequence
<220> FEATURE:
<223> OTHER INFORMATION: Description of Artificial Sequence: primer
gapC1r

<400> SEQUENCE: 2

gcggatcctt atttagcgat ttttgcaaag tactc 35

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA A RECURSO DE REPOSICIÓN

Abogado
Emilio Ferrero

ASUNTO	Radicación	02-112910
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	3

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/CA01/00838

Fecha de Presentación Internal. 11/06/2001

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 135 a 263 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 264 a 276 como se radicó inicialmente.

Figuras: Folios: 82 a 131 como se radicó inicialmente

Respuesta del solicitante: Folios: 388 a 391

Otros: Conceptos técnicos realizados.
Resolución N°39470 de negación de patente, folio 428 a 434.
Memorial de recurso de 02 de Septiembre de 2009, folios 435 a 442.

Prioridad: US 211,022, 12/06/2000

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Inmunización de ganado lechero con proteína GapC contra la infección de estreptococos"

La presente solicitud consiste en una composición de vacuna para tratar la infección por estreptococos, que comprende proteína GapC de cinco especies de estreptococos infecciosos.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de vacunas protectoras de GapC a partir de *Streptococcus dysgalactiae*, *S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. parauberis* o *S. iniae*.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición de vacuna para mastitis que comprende un adyuvante y una proteína GapC o un polinucleótido que codifica para la proteína GapC, donde la proteína se

selecciona de a) proteína GapC de *S. dysgalactiae*, b) proteína GapC de *S. agalactiae*, c) proteína GapC de *S. uberis*, d) proteína GapC de *S. parauberis* y e) proteína GapC de *S. iniae*.

IPC: A23K 1/00.

3. Argumentos del recurrente y respuestas al mismo

3.1. Efecto técnico inesperado de la invención

El recurrente manifiesta que la solicitud tiene un efecto técnico inesperado, pues las vacunas reivindicadas pueden inducir la protección contra cambio heterólogo. De acuerdo con él, esto se sustenta en el ejemplo 6 de la descripción de la presente solicitud, pues allí se describe que la vacunación con GapC de *S. dysgalactiae* provee una protección cruzada frente a la infección por *S. uberis* (folio 436, penúltimo párrafo).

Del ejemplo 6 efectivamente se evidencia que los animales que presentaban una infección mezclada de *S. dysgalactiae* y *S. uberis* y fueron vacunados con GapC, presentaron una disminución en el porcentaje de cuartos infectados. Sin embargo, para el técnico en la materia es común que, tal como sucedió en el experimento, se presente infección mezclada, incluso por varias especies de bacterias, y por ello es que los medicamentos anti-mastíticos van dirigidos a múltiples bacterias que comúnmente causan infección. Por tanto, la protección contra cambio heterólogo lograda por la composición de la solicitud no es un efecto técnico inesperado.

Por otra parte, dado que el elemento fundamental de la composición vacunal es la proteína GapC, que es una proteína conservada en las diferentes especies de *Streptococos*, (pues presenta un porcentaje de identidad de 99% tal como quedo en evidencia a partir de las comparaciones de las secuencias aminoácidas presentadas en la tabla 1 del concepto técnico 1151); es de esperarse que un antígeno de estas características produzca una respuesta inmune igual, sin importar la especie de *Streptococos* de la cual fue aislada la proteína GapC. Esta consideración, también refuerza la idea que la protección cruzada lograda por la invención, no es un efecto técnico inesperado.

3.2. Relevancia de la anterioridad D1

El recurrente menciona que "los documentos citados no demuestran que la proteína GapC de *Streptococos* se pueden usar para inducir una respuesta inmune protectora. El documento D1 no menciona nada sobre el uso de la proteína GapC *Streptococos* como vacuna" (ver folio 436, último párrafo).

Esta oficina difiere de este argumento puesto que el documento D1 (Gase, *et.al.*, 1994) enseña las secuencias de las proteínas de unión de plasmin(ogeno) de *Streptococcus*, estructura, función de las mismas y también sugiere su uso potencial como inmunógeno. Específicamente D1 menciona: "la familia de enzimas GraP-DH parece estar involucrada en una variedad de actividades funcionales y, como las proteínas de superficie del estreptococos patológico, pueden contribuir a la virulencia en virtud de sus actividades de unión a varias proteínas huésped" (ver pág 43, columna izq, párrafo1). Para un técnico en la materia es conocido que una proteína que contribuye a la virulencia, ubicada usualmente en la membrana celular, tiene una relación directa con la respuesta inmune que induce en el huésped y por tanto, es un buen candidato para producir un antígeno eficaz.

3.3. Relevancia de la anterioridad D2

Con la misma objeción de poca relevancia del documento D2 (US 5328996)

respecto a la invención de la solicitud, el recurrente menciona: "el documento D2 aunque sugiere que la proteína GapC Streptococos se puede usar en una composición inmunitaria, no describe dichas composiciones. Además, en dicho documento D2, no existen datos o evidencia alguna sobre el hecho que las composiciones pueden inducir una respuesta protectora contra el cambio, lo cual es un estándar mayor que una respuesta inmunitaria. Por lo tanto, al leer el documento D2, una persona versada en la materia no podría suponer que las composiciones de D2 pueden inducir una respuesta protectora y que pueden ser usadas como una vacuna porque no existen datos o evidencia que lo sustenten" (ver folio 436-437).

Sobre este particular esta oficina difiere de esta afirmación, puesto que como se explicó en el concepto técnico N°1151, el documento D2 describe el uso de dichas secuencias para su uso en composiciones de vacuna como lo enseña en el ejemplo 21. Explícitamente indica que "el receptor de plasmina descrito puede ser usado ventajosamente en composiciones inmunogénicas como vacunas" (segunda columna, párrafo 4, línea 47). Así mismo determina que estas composiciones inmunogénicas que comprenden dicho receptor de plasmina, y variantes de dichos fragmentos con propiedades antigénicas pueden ser preparados por procedimientos bien conocidos en el Estado de la Técnica, empleando adyuvantes, vehículos y demás excipientes bien conocidos.

Así las cosas, es evidente que los documentos D1 y D2 si afectan el nivel inventivo, puesto que para el momento de la solicitud era evidente para un técnico medio en la materia realizar composiciones de vacuna de GapC obtenidos de diferentes cepas o especies de estreptococos como *Streptococcus dysgalactiae*, *S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. parauberis* o *S. iniae*. Por tanto, se reitera que el problema planteado en la solicitud de vacunas protectoras contra infección de estreptococos a partir de GapC ya se había resuelto por los mismos compuestos y se había demostrando los mismos efectos técnicos con la proteína de la solicitud.

4. Conclusión

Con los argumentos anteriores y en vista de la información que había sido suministrada por D1 y D2, se recomienda ratificar la Resolución 39470 del 31 de Julio de 2009, en particular el artículo primero de la misma que **Niega** el privilegio de patente sobre las reivindicaciones 1 a 3 (folio 393) de la solicitud.

CONCEPTO TÉCNICO No. 2966	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
------------------------------	------------------------------------	--