

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-068894- -00009-0000

Fecha: 2013-06-04 16:38:28 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 7

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N°. 11-068.894

Solicitud de Patente de Invención titulada: “PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE VACUNAS”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA

Nuestra Ref: P2011/000059

RESPUESTA AL OFICIO No. 177, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 003

DE FECHA 15 DE ENERO DE 2013

(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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, y haciendo uso de la suspensión de términos provista en la Resolución 5540 del 23 de febrero de 2013, mediante la cual se suspendieron los términos en 2 días, el 26 y 27 de marzo de 2013 , 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 presentado el 23 de septiembre de 2011.

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

- en la Reivindicación 1, en la etapa (b) se especificó que el fosfato de inositol es un cofactor de la escisión enzimática, lo cual encuentra soporte en la Reivindicación 2;
- en la Reivindicación 2 se eliminaron las expresiones “preferiblemente” y “como cofactor de la escisión enzimática”.

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, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 4 no es clara en cuanto al procedimiento empleado para la purificación de la toxina.

b- Aparentemente el Examinador no ha comprendido completamente el alcance de la Reivindicación 4. Sin embargo, con el fin de facilitar el trámite de la presente solicitud, se reorganizó la redacción de la Reivindicación 4 de la siguiente manera:

4. Procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la toxina AB se purifica a partir de la recogida, preferiblemente a partir del medio de cultivo, antes de la escisión.

Evidentemente, la Reivindicación 4 es completamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que al depender de las Reivindicaciones 1 a 3, necesariamente comprende las características esenciales allí reclamadas.

Así, el procedimiento de la Reivindicación dependiente 4 reclama que la toxina AB se purifica a partir del proceso de recogida antes de que suceda la escisión enzimática, preferiblemente a partir del medio de cultivo. El procedimiento reclamado en la Reivindicación 1 comprende 3 etapas, las cuales conforman el concepto inventivo de la presente solicitud, por tanto la materia reclamada en las reivindicaciones dependientes adicionales están obviamente incluidas *per se* en el alcance de la Reivindicación 1 y solamente especifican opciones particulares de la invención. Por tal razón, la materia reclamada en la Reivindicación 4 simplemente pretende hacer énfasis en una forma en particular de realizar la purificación, sin que esto corresponda a la única modalidad de la invención.

En este punto vale la pena recordar 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. De hecho, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades (variadas composiciones), es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad,

si no que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. Así las cosas, insisto respetuosamente en que el alcance de la Reivindicación dependiente 4 es perfectamente entendible por cualquier persona medianamente versada en la materia, por lo que considero superada la anterior objeción.

3. a- La Examinadora señala que la patente WO2004041857 (D1), afecta la novedad de la presente invención.

La Examinadora presenta el siguiente cuadro comparativo entre las características esenciales aquí reclamas con las de D1, así:

Características esenciales	D1
Método de producción de una vacuna	Método para producir una vacuna
Cultivar el patógeno y recoger el cultivo	Cultivas las células y extraer el polipéptido. (descripción, Pág 7, Párr. 0028)
Escindir la toxina AB enzimáticamente <i>in vitro</i>	Sustituir el aa de la toxina (descripción, Párr. 0005)
Combinar la composición de la etapa b con un vehículo farmacéuticamente aceptable	Combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable (descripción, Párr. 86)

La Examinadora sostiene que D1 divulga vacunas o composiciones terapéuticas para inhibir o prevenir la acción de la toxina *C. difficile*, en la cual se realiza un mutante de *C. difficile* en el que la toxina nativa está sustituida de tal manera que la cisteína ha sido sustituida por otro aminoácido no tóxico. Además, D1 divulga vacunas aplicables a la prevención de la enfermedad por *C. difficile* y un método para fabricar un anticuerpo contra la toxina de *C. difficile*.

La Examinadora concluye que la materia reclamada en la Reivindicación 1 se encuentra anticipada por D1, por tanto no es novedosa.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular, en la Reivindicación 1, la cual ahora reclama un procedimiento para la producción de una vacuna contra patógenos bacterianos que producen una toxina AB, que comprende:

- (a)
- cultivar el patógeno en condiciones en las que se produce la toxina AB, y recoger el cultivo;

- (b) escindir la toxina AB enzimáticamente *in vitro* en donde el fosfato de inositol es un cofactor de la escisión enzimática; y
- (c) combinar la composición de la etapa (b) con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Así las cosas, la presente invención reclama un procedimiento mejorado para la producción de vacunas contra patógenos bacterianos que producen toxinas del tipo AB (toxinas AB). Es decir, la presente invención proporciona un método elegante de inactivación de las toxinas AB mediante un proceso enzimático autocatalítico *in vitro* que aprovecha la actividad proteolítica intrínseca de tales toxinas. Con este propósito, la composición que contiene las toxinas se ajusta a condiciones bajo las cuales puede ocurrir tal escisión enzimática. En particular, la adición de un cofactor necesario tal como fosfato de inositol, induce la inactivación proteolítica de la toxina AB. Mediante esta escisión proteolítica, el dominio A tóxico se separa del dominio transportador B y pierde la capacidad de entrar en el citosol de las células, donde tiene que estar para ejercer su efecto tóxico. De hecho, la composición resultante no es tóxica, o es mucho menos tóxica que la toxina AB de cadena simple, cuando se aplica a organismos vivos. Por otra parte, este tipo de inactivación conserva la conformación natural y los epítomos antigénicos de las proteínas, lo cual es importante para la eficacia de la vacuna.

ii) Ahora bien, en cuanto al arte previo citado por la Examinadora, es importante resaltar que D1 divulga mutantes y fragmentos N-terminal de TcdB, deficientes en la actividad glicosiltransferasa y donde dichos fragmentos son completamente diferentes a los fragmentos producidos mediante el procedimiento aquí reclamado. Adicionalmente, vale la pena resaltar que un residuo aminoácido (cisteína) se reemplaza con otro (triptófano) lo cual difiere completamente con lo reclamado en la presente invención.

De hecho, D1 no divulga un solo método específico que incluya específica e inequívocamente los pasos, etapas y materiales reclamados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto; en particular D1 no contiene mención alguna sobre el uso de inositol como cofactor de escisión enzimática.

Adicionalmente, los fragmentos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, son fragmentos completamente definidos, producidos mediante escisión autocatalítica, en los cuales la secuencia depende exclusivamente de la secuencia de la toxina parental. Por tanto, el

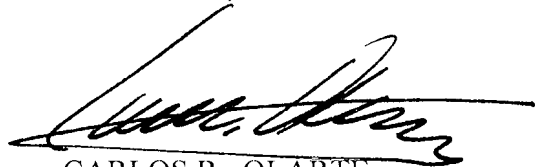
fragmento N-terminal producido no es deficiente en la actividad glicosiltransferasa, a diferencia de lo divulgado en D1, el cual si es deficiente en dicha actividad.

En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, el arte previo citado por la Examinadora NO divulga, enseña o describe explícitamente y sin ambigüedades las características esenciales del procedimiento aquí reclamado, por lo tanto, la materia reclamada en la presente solicitud es novedosa frente a D1.

En conclusión, las características particulares de la presente invención, es decir, un procedimiento para la producción de una vacuna contra patógenos bacterianos que producen una toxina AB, mediante el cultivo de un patógeno; la escisión de la toxina AB *in vitro*, incluyendo fosfato de inositol como cofactor de la escisión enzimática; y su combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, no son divulgadas específica e inequívocamente por el arte previo citado por la Examinadora.

4. 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

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Procedimiento para la producción de una vacuna contra patógenos bacterianos que producen una toxina AB, que comprende
 - (a) cultivar el patógeno en condiciones en las que se produce la toxina AB, y recoger el cultivo;
 - (b) escindir la toxina AB enzimáticamente *in vitro*, en donde se usa fosfato de inositol como cofactor de la escisión enzimática; y
 - (c) combinar la composición de la etapa (b) con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Procedimiento de la Reivindicación 1, en donde el fosfato de inositol, es hexafosfato de inositol.
3. Procedimiento de la Reivindicación 1 o 2, en donde las células se separan del medio de cultivo tras la recogida, y se escinde la toxina AB en el medio de cultivo.
4. Procedimiento de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde la toxina AB se purifica a partir de la recogida, preferiblemente a partir del medio de cultivo, antes de la escisión.
5. Procedimiento de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el patógeno es del género *Clostridium*, preferiblemente *C. difficile*, *C. sordellii*, *C. botulinum*, *C. perfringens*, *C. tetani* o *C. novyi*, o del género *Vibrio*, preferiblemente *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. splendidus* o *V. anguillarum*, o del género *Xenorhabdus*, preferiblemente *X. nematophila*, *X. bovienii*, o del género *Yersinia*, preferiblemente *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, *Y. enterocolitica*, o *Y. mollaretti*, o del género *Bordetella*, preferiblemente *B. pertussis*, *B. parapertussis* o *B. bronchiseptica*, o del género *Actinobacillus*, preferiblemente *A. pleuropneumoniae*, o *A. suis* y *E. coli*.
6. Procedimiento de la Reivindicación 5, en donde el patógeno es *Clostridium difficile* y la Toxina A se purifica a partir de la Toxina B antes de la escisión.
7. Procedimiento de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde se añade un adyuvante a la composición.

7

8. Vacuna producida con el procedimiento según las Reivindicaciones 1 a 7.
9. La vacuna de la Reivindicación 8, que comprende Toxoide A y/o Toxoide B de *Clostridium difficile*.
10. Vacuna contra la diarrea inducida por *Clostridium*, que comprende Toxoide A y/o Toxoide B de *Clostridium difficile*, en donde dicho Toxoide A y/o Toxoide B han sido generados a partir de Toxina A y/o Toxina B mediante escisión autocatalítica, usando fosfato de inositol como cofactor de la escisión enzimática; y opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
