

LLOREDA & CIA. S. A.

ABOGADOS

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º PISO

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-088387- -00011-0000

Fecha: 2009-07-29 15:51:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphtheriae".-Clase A61K 39/295.-Expediente número 03-088.387.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 13 de Marzo de 2009 y a mi memorial de solicitud de plazo de 5 de Junio del mismo año.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico número **698**, el señor Examinador ha manifestado que las modificaciones realizadas a la solicitud y presentadas junto con mi memorial de 22 de Febrero de 2008 no fueron aceptadas, razón por la cual nuevamente se presentan objeciones en relación con la claridad de las reivindicaciones y el requisito de unidad de invención.

Por lo tanto, a fin de superar tales objeciones, de manera atenta me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se subsanan y superan plenamente dichas observaciones, sino que además se demuestra la patentabilidad del objeto reivindicado en la presente invención.

3. MODIFICACIONES NO ACEPTADAS

De conformidad con lo expuesto en el Concepto Técnico No. **698**, el señor Examinador ha establecido las siguientes objeciones en relación con las modificaciones realizadas por el solicitante:

(i) "No se aceptan las divisionales de esta solicitud, porque algunas de ellas **cubren la misma materia** , esto sucede específicamente entre las reivindicaciones y materia definida en la solicitud original **03-88378** y la divisional **03-88387A**";

(ii) "Las divisionales **03-88387B** y **03-88387C** reivindican materia diferente entre ellas y respecto a la solicitud original, además no son una ampliación de la materia inicialmente presentada **y por tanto podrían ser aceptadas**"; y

(iii) "Debido a que no se aceptan estas modificaciones, el capítulo reivindicatorio estudiado corresponde a los folios 69 a 77 **y se mantienen las observaciones hechas sobre este capítulo y que fueron expuestas en el concepto técnico No. 1843**".

En relación con las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador y sus fuentes al hecho de que el solicitante considera que existen diferencias técnicas significativas entre los capítulos reivindicatorios presentados para la solicitud original y la divisional A, por lo que no es correcta su apreciación en cuanto a la identidad de la materia reclamada en las dos solicitudes y, por ende, tampoco lo es la decisión de no admitir tales modificaciones.

En efecto, de la simple lectura de la reivindicación independiente 1 de cada solicitud, se pueden establecer las siguientes diferencias:

SOLICITUD ORIGINAL 03-88378	SOLICITUD DIVISIONAL 03-88378A
1. Una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Clostridium tetani</i>, <i>Corynebacterium diptheriae</i>, virus de la hepatitis B, virus de la polio y <i>Streptococcus pneumoniae</i>, dicha vacuna comprende un primer contenedor que comprende: (a)componentes de pertussis acelulares que comprende toxoide de pertussis y FHA, (b) toxoide tetánico (TT), (c)toxoide diftérico (DT), (d) antígeno de superficie de la hepatitis B <u>adsorbido sobre fosfato de aluminio</u>, y (e)virus de la polio inactivado, y un segundo contenedor que comprende: (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de <i>Streptococcus pneumoniae</i>.	1. Una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por <i>Bordetella pertussis</i>, <i>Clostridium tetani</i>, <i>Corynebacterium diptheriae</i>, virus de la hepatitis B, virus de la polio y <i>Streptococcus pneumoniae</i>, dicha vacuna comprende un primer contenedor que comprende: (a)componentes de pertussis acelulares que comprende toxoide de pertussis y FHA, (b) toxoide tetánico (TT), (c)toxoide diftérico (DT), (d) antígeno de superficie de la hepatitis B, y (e) virus de la polio inactivado, y un segundo contenedor que comprende: (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <u>y en donde el primer contenedor comprende un contenido de DT de 60-120 ug. y el segundo contenedor comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197.</u>

De conformidad con la anterior comparación, es evidente que los capítulos reivindicatorios de la solicitud original modificada y la divisional A **no cubren la misma materia**, puesto que existen diferencias de carácter técnico significativas entre los objetos reclamados, como por ejemplo que el antígeno de superficie de la hepatitis B de la reivindicación 1 de la solicitud

LLOREDA & CIA. S. A.

original **tiene que estar adsorbido sobre fosfato de aluminio, mientras que en la vacuna de la solicitud A dicha característica no está presente.**

De igual forma, en la composición de vacuna de la divisional A se establece (i) **un rango específico para el contenido de DT, de 60 a 120 µg**, el cual no es mencionado en la solicitud original, y (ii) que el segundo contenedor comprende **uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197**, lo cual tampoco es señalado en la reivindicación 1 modificada de la solicitud original.

En consecuencia, el señor Examinador podrá apreciar que no resulta correcta la afirmación según la cual en las dos solicitudes en mención se está solicitando protección para la misma materia técnica, toda vez que existen tres claras e importantes características técnicas que no son comunes a los dos objetos reivindicados a saber (i) la adsorción sobre fosfato de aluminio para el antígeno de superficie de Hepatitis B, (ii) el contenido específico de DT y (iii) la presencia de uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197), que hacen que la vacuna reclamada en la solicitud original tal como fue modificada corresponda a un producto técnicamente diferente al que se pretende proteger mediante la divisional A.

Ahora bien, con el propósito de hacer aún más claras las diferencias técnicas entre la solicitud original modificada y la divisional A, me permito manifestar al señor Examinador que es deseo del solicitante realizar una modificación al capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional A como fue inicialmente presentado, consistente en la eliminación de la reivindicación 7 (la cual se encuentra dirigida a la adsorción de HepB sobre $AlPO_4$), con lo cual **no hay lugar a dudas acerca de que la solicitud original 03-088.387 está relacionada con un producto de vacuna en donde el antígeno de superficie de Hepatitis B está ventajosamente adsorbido sobre fosfato de aluminio, mientras que la solicitud divisional 03-088.387A está relacionada con un producto de vacuna en el que el contenido de DT de los componentes del mismo está controlado de una manera también ventajosa.**

En este sentido, resulta importante señalar que adjunto al presente memorial se presenta la versión modificada del capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional A, para su admisión y estudio por parte del señor Examinador.

De conformidad con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la combinación de las características de contenido de DT y adsorción del antígeno de superficie de Hepatitis B aparece únicamente en la solicitud 03-088.387, y por lo tanto **no hay superposición de la materia objeto de las dos solicitudes en mención.**

falso!
contradice
lo anterior

De otra parte, y tal como el propio señor Examinador lo ha manifestado en su Concepto Técnico, me permito resaltar que la materia objeto de las divisionales B y C es diferente entre sí y con respecto a la solicitud original modificada y a la solicitud divisional A, al tiempo que no constituyen una ampliación de la materia originalmente presentada.

Como consecuencia de lo anterior, es completamente claro que todos y cada uno de los capítulos reivindicatorios de las solicitudes resultantes de la división realizada por el solicitante, deberán ser aceptados a trámite para su respectivo estudio de patentabilidad puesto que

cumplen con las condiciones y requisitos establecidos en la ley y por este Despacho para tales efectos, toda vez que tienen sustento en la descripción como fue inicialmente radicada (tal como se señaló en mi memorial de 22 de Febrero de 2008), cubren diferentes objetos entre sí, no constituyen una ampliación de la materia original y permiten superar la objeción presentada en contra del requisito de Unidad de Invención; e incluso, se han delimitado en la forma que ha sido sugerida por el señor Examinador, tal como ha sucedido con las divisionales B y C.

Adicionalmente, considero importante señalar que los capítulos propuestos por el solicitante para las solicitudes resultantes del fraccionamiento realizado, cumplen con los requisitos de los artículos 25 y 36 de la Decisión Andina 486, siendo esta una razón más que suficiente para que sean admitidas dichas modificaciones y se dé oportuno trámite a cada una de las divisionales presentadas.

Por lo tanto, de la manera más atenta me permito solicitar al señor Examinador que, con base en los argumentos presentados y la demostración de que no existe solapamiento entre los diversos objetos reclamados en la solicitud original modificada y las divisionales A, B y C, acepte las modificaciones presentadas y admita a trámite tales solicitudes, resaltando que el pago de las mismas y la presentación de los documentos para cada una de ellas ya fue realizado por mi representado, tal como consta en los anexos a mi memorial de fecha 22 de Febrero de 2008 y cuya copia simple anexo al presente escrito, junto con el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional, identificada como (A).

4. **CLARIDAD DE LAS REIVINDICACIONES**

Ahora bien, el señor Examinador ha manifestado que el capítulo reivindicatorio estudiado no cumple con el requisito de claridad, toda vez que "La reivindicación 9 y dependientes, presentan una falsa dependencia con las reivindicaciones 1 a 8, puesto que la reivindicación principal hace referencia a dos contenedores que comprenden diferentes antígenos mientras que la reivindicación 9 y dependientes mencionan dos o más contenedores que previamente no habían sido definidos".

En relación con la observación arriba transcrita, me permito manifestar al señor Examinador en primer lugar que, si bien en su Concepto Técnico es claro que al no aceptar las modificaciones su análisis se centró en el capítulo anteriormente presentado, la respuesta a su objeción se va a hacer con base en la materia como ha sido definida en el capítulo reivindicatorio modificado, el cual debería ser tenido en cuenta para continuar con el presente trámite al cumplir con todos los requisitos para ello, tal como se demostró en el punto anterior.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en el capítulo modificado para la solicitud original, la reivindicación 9 hace referencia a 1, 2 ó 3 contenedores y es dependiente de la reivindicación 8, la cual a su vez es dependiente de las reivindicaciones 1 a 7 precedentes y es en la que se hace mención a la presencia de dos o más contenedores.

Sobre este particular, me permito manifestar que la referencia a dos o más contenedores en la reivindicación 8 no solo tiene pleno sustento en la descripción, sino que además su

dependencia es consistente con la forma como se ha definido el producto de vacuna en la reivindicación 1 independiente, toda vez que en dicha reivindicación el solicitante ha señalado claramente que la vacuna reclamada **comprende** un primer contenedor y un segundo contenedor, lo que en ningún momento significa que está constituido únicamente por dos contenedores, sino que tiene 2 o más contenedores, siendo el primer y el segundo contenedores los que han sido definidos en dicha reivindicación.

Esta situación se hace aún más clara si se considera que de conformidad con la reivindicación 7, es claro que se requiere la presencia de un tercer contenedor definido que comprenda de manera adicional el producto específico allí señalado y que es diferente de los componentes comprendidos en los contenedores 1 y 2 definidos en la reivindicación 1.

No obstante lo anterior, y con el fin de hacer más clara la comprensión de la materia definida, el solicitante ha decidido realizar una modificación a la reivindicación 8 de acuerdo con la cual se establece ahora que la realización de la vacuna allí definida está caracterizada porque "... los dos contenedores de las reivindicaciones 1 - 6 o dos o más de los tres contenedores de la reivindicación 7 comprenden TT, la cantidad de TT en cada uno de dichos dos o dos o más contenedores es...", razón por la cual me permito presentar copia del capítulo reivindicatorio para la solicitud original junto con el presente memorial.

De manera análoga, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 12 (13 del capítulo no aceptado y presentado en Febrero 22 de 2008) de la solicitud divisional A, de forma tal que diga claramente que "... los dos contenedores de las reivindicaciones 1 - 10 o dos o más de los tres contenedores de la reivindicación 11 comprenden TT, la cantidad de TT en cada uno de dichos dos o dos o más contenedores es...", siendo éste otro cambio que se incluye en el capítulo reivindicatorio de la solicitud A que se presenta junto con esta respuestas.

De conformidad con lo anterior, el solicitante ha dado plena respuesta a las observaciones expuestas por el señor Examinador en cuanto a la claridad de las reivindicaciones, dando así cumplimiento a los requisitos exigidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

5. UNIDAD DE INVENCION

De otra parte, el señor Examinador ha establecido en su Concepto Técnico que la solicitud sigue presentando problemas en relación con el requisito de Unidad de Invención, razón por la cual sugiere al solicitante tener en cuenta algunas observaciones a la hora de modificar la solicitud bajo estudio. En este sentido, el señor Examinador expone lo siguiente:

"Tal como se mencionó en el concepto técnico No. 1843 y en el aparte de modificaciones no aceptadas del presente concepto, esta solicitud aún carece de unidad de invención por no poseer un elemento común que relaciones todas las reivindicaciones. Hay varios grupos inventivos en la solicitud que se podrían definir así:

Grupo 1:

*Vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes, en la que la composición que se encuentra en el primer contenedor comprende, entre otros, un **antígeno***

de superficie de Hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio, la cual después de ser administrada confiere protección contra Bordetella pertussis, Clostridium tetani, Corynebacterium diphtheriae, virus de la hepatitis B, virus de la polio y Streptococcus pneumoniae. Definido en las reivindicaciones 1 a 16.

Grupo 2:

Vacuna que comprende unas composiciones inmunogénicas multivalentes, que comprenden componentes de B pertussis acelulares, toxoide tetánico, toxoide diftérico, un antígeno de superficie de Hepatitis B, virus de la polio inactivado y conjugados de N. meningitidis. Definido en las reivindicaciones 17 a 25.

Grupo 3:

Vacuna que comprende una composición inmunogénica multivalente, que comprende un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacáridos capsular de H. influenzae tipo B y uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacáridos capsular de Streptococcus pneumoniae. Definido en las reivindicaciones 26 a 41.

Se sugiere al solicitante tener en cuenta estos grupos para ajustar las divisionales presentadas de manera que cada una defina materia diferente y que no representen una ampliación de la materia originalmente presentada”.

En relación con las anteriores observaciones y sugerencias, así como también con los argumentos hasta aquí expuestos, me permito manifestar inicialmente al señor Examinador que la objeción por falta de unidad de invención había sido perfectamente superada mediante las modificaciones realizadas y comunicadas en mi memorial de 22 de Febrero de 2008.

En este sentido, me permito dirigir su atención nuevamente al hecho de que las divisionales B y C corresponden efectivamente a los grupos 2 y 3 tal como han sido sugeridos en su Concepto Técnico No. **698**, y frente a las cuales ha reconocido que podrían ser aceptadas ya que “reivindican materia diferente entre ellas y respecto a la solicitud original, además no son una ampliación de la materia inicialmente presentada”.

Por lo tanto, es claro que con las divisionales B y C presentadas junto con el memorial de respuesta anterior al presente escrito, el solicitante ya había proporcionado una solución efectiva y satisfactoria a buena parte de las observaciones expuestas por el señor Examinador en relación con dicho requisito, razón por la que se solicita en esta oportunidad que las solicitudes B y C sean admitidas a trámite, dado que adicionalmente cumplen con los requisitos formales para ello y el solicitante ha pagado la tasa correspondiente a dicha modificación.

De otra parte, en relación con las solicitudes 03-088387 y 03-088-387A tal como fueron modificadas y presentadas en la anterior respuesta, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a los argumentos expuestos en el punto 3 del presente memorial, de acuerdo con los cuales es claro que dichas solicitudes **no cubren la misma materia, tienen sustento en la descripción original y ayudan a superar la objeción de Unidad de Invención**, a lo que además hay que sumar la modificación realizada al eliminar la reivindicación 7 del capítulo presentado para la solicitud divisional A, por lo que atentamente

solicito que en esta oportunidad sean tenidos en cuenta los argumentos proporcionados por mi representado y se admitan las modificaciones realizadas, por medio de las cuales se superan totalmente las objeciones presentadas en relación con la Unidad de Invención.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que cada una de las solicitudes presentadas, esto es, la original modificada y las divisionales A, B y C, representa una invención unificada, con un concepto común inventivo bien definido y con un sustento apropiado en la solicitud como fue inicialmente radicada, por lo cual cumplen con los requisitos legales exigidos para ser admitidas a trámite y que su materia objeto sea sometida al análisis de patentabilidad correspondiente.

6. **LAS OBJECIONES EXPUESTAS EN EL CONCEPTO TÉCNICO ANTERIOR NO. 1843**

Finalmente, el señor Examinador ha manifestado en el Concepto Técnico No. **698** que al no ser aceptadas las modificaciones presentadas en mi memorial de Febrero 22 de 2008, se mantienen las observaciones realizadas en el Concepto Técnico No. 1843 en relación con el capítulo reivindicatorio originalmente presentado.

En este sentido, y como a partir de la lectura del Concepto Técnico No. **698** no es claro si alguna de las objeciones originales han sido superadas o no, **me permito presentar nuevamente los argumentos que fueron expuestos en mi respuesta anterior acerca de cada una de las objeciones de dicho Concepto Técnico No. 1843**, los cuales deben ser analizados en forma conjunta con las modificaciones y argumentos expuestos en los numerales anteriores del presente escrito, resaltando una vez más que las modificaciones realizadas por el solicitante se ajustan a las consideraciones que exige la norma andina aplicable, Decisión 486 de 2000, y a las políticas adoptadas por la Superintendencia de Industria y Comercio para la admisión y estudio de solicitudes divisionales, tal como se ha demostrado en forma contundente a lo largo de esta respuesta.

De conformidad con lo anterior, el señor Examinador podrá encontrar a continuación los argumentos que daban oportuna y plena respuesta a cada una de las objeciones expuestas en el Concepto Técnico No. 1843.

6.1. **Claridad de la Solicitud**

Con el fin de superar las objeciones presentadas en contra de la claridad de la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos y modificaciones, mediante los cuales se da respuesta plena a los requerimientos que al respecto fueron presentados en el Concepto Técnico número **1843**, ahora referidas en el Concepto Técnico No. 698.

En primer lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que la nueva reivindicación independiente 1 de la solicitud original **03-088.387**, se encuentra ahora dirigida a proteger **una vacuna** que comprende dos composiciones inmunogénicas

multivalentes y no el equipo de vacuna para administración concomitante, el cual de acuerdo con su opinión "conciene a materia exceptuada de patentabilidad".

Sobre este particular, es necesario resaltar que la vacuna tal como ha sido ahora definida comprende **un antígeno de superficie de Hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio**, entre otros componentes, de conformidad con lo expuesto en las páginas 2 a 3, 14 a 15 y los ejemplos del capítulo descriptivo, identificando de esta manera el verdadero alcance de la solicitud presentada, no solo al definir claramente un producto como lo es una vacuna y señalando cuales son los componentes de dicho producto, sino adicionalmente al incluir en dicha nueva reivindicación 1 la materia originalmente comprendida en la reivindicación 3, relacionada con la presencia de un antígeno de superficie de Hepatitis B (HepB) que debe estar adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En relación con lo anterior, resulta de la mayor importancia señalar que mediante la anterior limitación se supera cualquier inconsistencia entre lo revelado en la descripción y el objeto ahora reivindicado, toda vez que tanto la composición, como el efecto técnico de la misma, tienen pleno sustento en la memoria descriptiva tal como fue originalmente presentada.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resaltar a esa Oficina que las modificaciones mencionadas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente solicitud número **03-088.387**. Por el contrario, dichas modificaciones se realizan con el fin de **superar las objeciones de claridad de la solicitud y unidad de invención**, así como también con el ánimo de caracterizar en forma más clara y consistente, respecto a las enseñanzas de la descripción, la composición de vacuna revelada en la presente invención.

6.2. Reivindicaciones relativas a un Uso y Excepción a la Patentabilidad

En su Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha manifestado que "la reivindicación 42 reclama una composición definida por que se va a usar en un medicamento. Considerando que la Decisión 486 de 2000 contempla protección mediante patente para invenciones de producto o procedimiento pero n para los usos, se encuentra que la cláusula en mención está fuera del campo de patentabilidad nombrado en el artículo 14" y que "Tal como se mencionó en el numeral 3.1 que el 'equipo' para administración concomitante de dos composiciones de vacuna independientes, reivindicado en las cláusulas 1, dependientes y 44, caracterizado por el concepto de administrar dos vacunas simultáneamente constituye un método de tratamiento y no un Kit".

De conformidad con lo anterior, y con el ánimo de superar dichas objeciones, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mí representado**, se ha desistido de las reivindicaciones 42 (uso) y 44 (equipo) inicialmente presentadas tanto en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado para la solicitud original, como en los capítulos reivindicatorios de las nuevas solicitudes divisionales, de acuerdo con lo expuesto en el presente escrito, dando así respuesta definitiva a las observaciones que en relación con tales reivindicaciones fueron incluidas en el Concepto Técnico anteriormente mencionado.

De otra parte, y tal como ya fue mencionado, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original se encuentra dirigido a una composición de vacuna y no a un equipo para administración concomitante, con lo cual se superan plenamente las objeciones expuestas para las reivindicaciones anteriormente mencionadas.

Ahora bien, de conformidad con las modificaciones realizadas, me permito manifestar que las nuevas reivindicaciones dirigidas a proteger la vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes no corresponden a un método de tratamiento, toda vez que las mismas no hacen referencia a la administración de las vacunas allí incluidas, sino que en su lugar reivindican vacunas **que tienen ventajas de compatibilidad sorprendentes** cuando se presentan las dos composiciones inmunogénicas tal como han sido definidas, ventajas que se traducen en el hecho de que **ningún componente de la vacuna interfiere de manera significativa con el rendimiento inmunológico de los demás componentes de la misma, a pesar de corresponder a una mezcla tan compleja de antígenos.**

Nuevamente, me permito señalar que las modificaciones arriba expuestas **no amplían** de manera alguna el alcance de la solicitud número **03-088.387** original, toda vez que las mismas se realizan con el fin de **superar las objeciones de excepción a la patentabilidad y reivindicaciones de uso**, constituyendo de esta forma una limitación con respecto a la materia originalmente presentada.

6.3. **Novedad y Nivel Inventivo**

Ahora bien, en su Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 26 a 30 de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento **"New acellular pertussis-containing paediatric combined bacines" (D1)**, argumentando que dicho documento "reporta un estudio clínico de una vacunación combinada con DPTw, Hib y Pn heptavalene".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el capítulo reivindicatorio de la solicitud original ahora modificado, **no incluye las reivindicaciones 26 a 30, ni sus dependientes**, por lo que cualquier objeción en relación con dichas cláusulas no resulta aplicable para la materia objeto que se desea proteger tal como ha sido reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, es completamente claro que cualquier objeción a la Novedad de las reivindicaciones 26 a 30 del capítulo reivindicatorio originalmente estudiado, no resulta procedente de conformidad con los cambios realizados anteriormente mencionados.

Adicionalmente, me permito resaltar que, tal como se expondrá más adelante, el objeto de la presente solicitud tal como ha sido definido, es nuevo frente a las enseñanzas de todos los documentos citados, toda vez que ninguna de tales referencias enseña una nueva y favorable formulación de vacuna que comprende dos composiciones multivalentes inmunogénicas para conferir protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, en la que el antígeno de superficie de Hepatitis B se encuentra adsorbido sobre

fosfato de aluminio y en la que adicionalmente **ningún componente de la vacuna interfiere de manera significativa con el rendimiento inmunológico de los demás componentes de la misma, a pesar de corresponder a una mezcla tan compleja de antígenos.**

De otra parte, el señor Examinador ha objetado la altura inventiva de las reivindicaciones 1 a 16 y 17 a 25 actualmente presentadas de la solicitud bajo discusión, con base en las enseñanzas **de cinco documentos**, correspondientes a los artículos "*Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers*" (**D2**), "*Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants*" (**D3**), "*Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered vaccines*" (**D4**), "*Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants*" (**D5**) y "*Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines*" (**D6**).

Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, y de demostrar como la presente solicitud sí posee la altura inventiva requerida frente al estado de la técnica citado (**D2 a D6**), me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, mediante los cuales es posible afirmar que la materia revelada en la presente invención no puede ser considerada como obvia para una persona versada en la materia que tomara como punto de partida las enseñanzas de dichas referencias.

Como primera medida, vale la pena resaltar que, tal como el mismo señor Examinador lo ha manifestado, el objeto de la invención debería tener un efecto técnico que sea mayor a la suma de sus partes, conformando así un resultado inesperado. Lo anterior corresponde, en efecto, al caso de la nueva reivindicación 1, tal como me permito señalar a continuación.

Hoy en día el número de vacunas disponibles que deben ser administradas en solamente unos pocos meses dentro del primer año de vida de un niño es tal, que **pueden ocurrir ciertas interferencias inmunológicas inesperadas** cuando las vacunas equivocadas se coadministran conjuntamente. **Este es precisamente el problema solucionado mediante la presente solicitud.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo expuesto en las páginas 2 y 3 de la descripción de la presente solicitud, en donde se establece claramente que "las vacunas de combinación (las cuales brindan protección contra múltiples agentes patógenos) son muy deseables a fin de reducir al mínimo el número de inmunizaciones requeridas para conferir protección contra múltiples agentes patógenos, reducir los costos de administración e incrementar las tasas de aceptación y cobertura. **El fenómeno bien documentado de competición (o interferencia) antigénica complica el desarrollo de vacuna de múltiples componentes.** La interferencia antigénica se refiere a la observación de que **administrar múltiples antígenos, con frecuencia da por resultado una respuesta disminuida a ciertos antígenos con relación a la respuesta inmune observada cuando tales antígenos se administran de manera individual.**

La presente invención se refiere a la fabricación de las vacunas multivalentes más ambiciosas hasta la fecha, la administración de las cuales puede prevenir o tratar infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B y *N. meningitidis*, y de preferencia también *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, virus de la hepatitis A y/o virus de la polio, **en donde los componentes de la vacuna no interfieren de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la vacuna** (resaltado fuera de texto).

Ahora bien, en relación con los requisitos de patentabilidad de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador al artículo "*Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-Haemophilus influenzae Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*", de Tichmann-Schumann, et al., del cual me permito anexar copia, en el cual se describe un ensayo clínico en el que se coadministró una vacuna DTPa hexavalente (DTPa-HBV-IPV-Hib) con una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico heptavalente. **El antígeno de superficie de Hepatitis B fue adsorbido sobre fosfato de aluminio** antes de mezclarse con los otros componentes DTPa hexavalentes.

Los autores concluyen en las últimas líneas del artículo que el perfil de reactogenicidad y el perfil de inmunogenicidad es tal que "la efectividad y seguridad de la administración concomitante de la vacuna DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalente y la vacuna de conjugado neumocócico 7-valente **puede permitir la vacunación contra siete enfermedades infantiles significativas sin incrementar el número de visitas clínicas**". El artículo también establece en el mismo párrafo que un estudio alternativo (utilizando una vacuna hexavalente **que no tiene** un antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio antes de mezclar con los otros ingredientes) arrojó como resultado que la vacuna coadministrada mostró **niveles inferiores de respuesta – particularmente a HBV –** que en estudio de Tichmann-Schumann.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al estudio alternativo mencionado anteriormente, correspondiente a la referencia 27 del artículo de Tichmann-Schumann, titulado "*Immunogenicity and Safety of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prenevar®) Coadministered with a Hexavalent Dtap-IPV-HBV-Hib Vaccine (Hexavac®)*", de Olivier, et al., del cual me permito anexar copia, en el cual se enseña **que la inmunoprotección de HBV se reduce del 93.6% en la vacuna hexavalente al 87.9% en la vacuna coadministrada**. Lo anterior constituye una disminución significativa en las personas vacunadas que están siendo protegidas contra la Hepatitis B. Por el contrario, la tabla 1 de Tichmann-Schumann muestra que cuando **el antígeno de superficie de HepB está adsorbido sobre fosfato de aluminio la inmunoprotección en la vacuna coadministrada se mantiene alrededor del 97%**.

De conformidad con lo anterior, si bien es sorprendente que la coadministración de una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico tenga tal efecto indeseable sobre los títulos/inmunoprotección de HepB, no lo es menos el hecho de que la composición de vacuna ahora reivindicada **supere este problema al proporcionar una vacuna que al ser coadministrada mantiene la inmunoprotección para todos los componentes**.

En este sentido, resulta de la mayor importancia señalar que ninguno de los documentos citados como estado de la técnica más cercano revela una composición de vacuna tan ventajosa como la enseñada en la presente solicitud, por lo que se puede afirmar que la misma sí es novedosa frente a todas y cada una de las referencias citadas.

De la misma forma, ninguno de los documentos citados reconoce los problemas asociados con la coadministración de vacunas, particularmente en términos de los títulos del antígeno de superficie de HepB. Por lo tanto, **si el problema técnico solucionado por la presente invención ni siquiera ha sido reconocido por el estado de la técnica**, entonces ¿cómo podría ser obvio resolver dicho problema técnico a partir de estas referencias, cuando las mismas no lo consideran? y más aún ¿cómo podría ser obvio resolver dicho problema técnico a partir de estas referencias, hasta el punto de llegar en forma evidente a las ventajosas vacunas de la invención?

De conformidad con lo anterior, vale la pena revisar documento por documento si sus enseñanzas podrían afectar los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud tal como ha sido reivindicada.

En primer lugar, el documento **D2** describe un estudio en el que se coadministró una vacuna de conjugado neumocócico heptavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró una vacuna oral de polio y se coadministró con una vacuna de Hepatitis B no especificada). La vacuna de la presente invención es, por lo tanto, novedosa frente a las vacunas de este documento en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

De otra parte, si bien se notaron títulos de anticuerpo inferiores (más bajos) para algunos de los antígenos cuando se comparan con la respuesta cuando las vacunas se administraron separadamente, los autores de **D2** concluyen que las diferencias no son clínicamente significativas. Debe anotarse, sin embargo, que se encontraron problemas no percibidos con la vacuna de Hepatitis cuando se administró bien sea concomitantemente con o separadamente de la vacuna pneumocócica conjugada. Por lo tanto, a partir de esta revelación no existe motivación para hacer las vacunas de la presente invención.

Por el contrario, si algo logran los autores de esta referencia, es **prevenir en contra de la administración concomitante de un número considerable de antígenos**, tal como se puede apreciar en la última línea del tercer párrafo de la pagina 8 de **D2**, en donde, bajo el acápite de "Discusión" se establece que "Por lo tanto la posibilidad de concentraciones rebajadas de anticuerpo debe ser considerada y se deben hacer estudios apropiados antes de proponer la administración simultánea de vacunas para la práctica clínica". En consecuencia, las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas frente a esta referencia, particularmente porque **se proporciona una solución inesperada al problema de la reducción de los títulos de antígeno de superficie de HepB durante la coadministración.**

Por su parte, en **D3** se coadministró una vacuna de conjugado neumocócico heptavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró con una vacuna oral de

polio). La vacuna de la presente invención es por lo tanto novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB está adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En relación con el requisito de nivel inventivo, basta con decir que en este estudio **no se hicieron controles para observar si existen problemas de inmunogenicidad cuando las vacunas son coadministradas**. Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio en términos de solucionar el problema enfrentado por la presente invención, por lo que la misma es, en consecuencia, inventiva frente a esta referencia.

En **D4** se coadministraron seis diferentes vacunas de conjugado neumocócico pentavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró con una vacuna oral de polio). Tal como sucede en los documentos anteriormente analizados, la vacuna de la presente invención es novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

Por otra parte, **en este estudio no se hicieron controles para observar si existen problemas de inmunogenicidad cuando las vacunas son coadministradas**. De hecho, **cualquier diferencia en inmunogenicidad se ha disminuido al simple hecho de si se utilizan polisacáridos u oligosacáridos de conjugados de sacárido neumocócico**. Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio en términos de solucionar el problema enfrentado por la presente invención, por lo que la misma es, en consecuencia, inventiva frente a este documento.

En **D5** se coadministró una vacuna de un conjugado nemocócico tetravalente con una vacuna DTPwIPVHib. La vacuna de la presente invención es por lo tanto novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En esta referencia, los autores encontraron interferencia para el componente Hib conjugado a TT cuando la vacuna nemocócica tetravalente también estaba conjugada a TT. Los autores concluyeron que este fenómeno, debido a un portador de proteína común, debería ser tenido en cuenta cuando se presenta un problema de inmunización. Sin embargo, **no existe apreciación alguna respecto al problema de la reducción de los títulos de HepB cuando el antígeno de superficie se coadministra con vacunas de conjugados neumocócicos**.

Por lo tanto, no existe razón o motivación en esta referencia para proporcionar la solución actualmente reivindicada. De hecho, es Sanofi Pasteur (formalmente Pasteur Merieux Connaught – un co-autor de este artículo) quien posteriormente produjo la vacuna Hexavac que comprende un antígeno de superficie de HepB no adsorbido **que tuvo los problemas cuando se coadministró con Prevenar**, tal como se detalló en los estudios mencionados anteriormente en el presente escrito (artículos de Tichmann-Schumann et al., y de Olivier et al.). De lo anterior es, por lo tanto, completamente claro que no puede resultar obvio para los

autores de **D5** hacer una vacuna como la de la presente invención, y en consecuencia, dado no solo este hecho sino además las ventajas de la vacuna reclamada, se debe reconocer la altura inventiva de las reivindicaciones presentadas frente a este documento.

Finalmente, **D6** es un artículo de revisión sobre el desarrollo y aplicación clínica de novedosas vacunas pediátricas de DTP combinado polivalente. No está relacionado con vacunas coadministradas y en este sentido, la invención reivindicada es novedosa frente a esta referencia porque allí no existe una segunda composición inmunogénica descrita con conjugados de sacárido neumocócico.

Adicionalmente, la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de este documento, ya que si bien hace referencia a la interferencia que puede ocurrir dentro de un único contenedor de una vacuna de combinación, no existe apreciación alguna acerca de las interacciones de interferencia que pueden ocurrir entre vacunas coadministradas, y en particular, **el efecto de conjugados de sacárido neumocócico coadministrados sobre los títulos de anticuerpo de Hepatitis B.** De esta manera, dado que el problema técnico enfrentado por la solicitud no es discutido en **D6**, de ninguna forma podría dicho documento proporcionar cualquier solución o sugerencia de solución al problema descrito en la presente solicitud, por lo que se puede afirmar que la invención descrita por el solicitante sí es inventiva frente a las enseñanzas de esta referencia.

En conclusión, se ha demostrado en forma clara y contundente que el objeto de la presente solicitud sí cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo frente a las enseñanzas del estado de la técnica, particularmente frente a los documentos D2 a D6, ya que la composición de vacuna revelada por el solicitante no solo presenta un efecto técnico sorprendente e inesperado, sino que además ni la combinación específica de los constituyentes particulares que la componen, ni el problema técnico enfrentado, habían sido enseñados ni al menos sugeridos en ninguna de tales referencias, por lo que no existía motivación alguna que pudiera permitir a una persona versada en la materia alcanzar dicho desarrollo en la forma obvia o evidente exigida por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

7. Anexo me permito presentar:

(a) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original 03-088.387, que incluye las modificaciones señaladas anteriormente;

(b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional 03-088.387A, que incluye las modificaciones señaladas anteriormente; y

(c) Copia Simple de mi memorial de fecha 22 de Febrero de 2008.

8. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar las solicitudes divisionales presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

9. En relación con lo anterior, respetuosamente me permito señalar que el pago ocasionado por el fraccionamiento de la presente solicitud ya fue realizado, tal como fue señalado en mi memorial de 22 de Febrero de 2008. Adicionalmente, en el mismo memorial, se presentaron dichas solicitudes divisionales con el lleno de los requisitos formales exigidos por la ley.

LLORED & CIA. S. A.

10. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

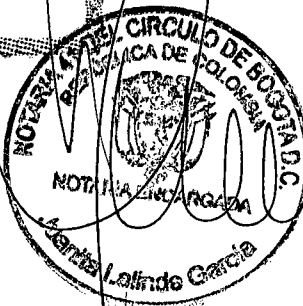

ALICIA LLORED & CIA. S. A.
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificada (o) con: 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C. **25 JUN. 2009**

ALICIA LLORED & CIA. S. A.
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



REIVINDICACIONES

- ① Una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicha vacuna comprende un primer contenedor que comprende:
- (a) componentes de pertussis acelulares que comprende toxoide de pertussis y FHA,
 - (b) toxoide tetánico (TT),
 - (c) toxoide diftérico (DT),
 - (d) antígeno de superficie de la hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio, y
 - (e) virus de la polio inactivado,
- y un segundo contenedor que comprende:
- (2a) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*.
2. La vacuna de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* se deriva de uno o más serotipos neumocócidos seleccionados del grupo consiste de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F.

3. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (g) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

4. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (2c) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).

5. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el primer contenedor comprende de manera adicional: (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y el segundo contenedor comprende de manera adicional (2b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib).
ref: MenY y MenC.
2b: Hib.

6. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada porque el primer contenedor comprende

de manera adicional (f) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib), y el segundo contenedor comprende de manera adicional: (2b) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC). ^{1er: Hib. 2do: MenC y MenY.}

7. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende de manera adicional: (3a) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora como un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C (MenC), y (3b) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B (Hib). ^{No redundante respecto RV3-6. en un tercer contenedor.}

8. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque los dos contenedores de las reivindicaciones 1-6 o dos o más de los tres contenedores de la reivindicación 7 comprenden TT, la cantidad de TT en cada uno de dichos dos o más contenedores es no más de un umbral crítico de 50 μg de TT para prevenir o reducir al mínimo los efectos de interferencia inmune de TT o supresión de portador, pero el TT total en todos los contenedores es más de dicho umbral crítico.

9. La vacuna de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque 1, 2 ó 3 de los contenedores incluyen uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con TT

seleccionados de una lista que consiste de un polisacárido u oligosacárido neumocócico, MenC, MenY y Hib.

10. La vacuna de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque uno o más de los polisacáridos u oligosacáridos conjugados con TT tienen una relación de polisacárido u oligosacárido: TT de 1:0.5-1.5 en peso.

11. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 1-10, caracterizada porque el primer contenedor comprende un contenido de DT de 60-120 μg , y el segundo o tercer contenedores comprenden uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197.

12. La vacuna de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque el primer contenedor comprende un contenido de DT de 70-100 μg .

13. La vacuna de conformidad con las reivindicación 11 ó 12, caracterizada porque uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197 se seleccionan de una lista que consiste de polisacáridos u oligosacáridos neumocócicos, 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, polisacáridos u oligosacáridos meningocócicos MenC y MenY y *H. influenzae* tipo b Hib.

14. La vacuna de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque el segundo contenedor comprende siete polisacáridos u oligosacáridos neumocócicos derivados de serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F los cuales están conjugados con CRM197. *fn hepta-valente.*

15. La vacuna de conformidad con las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada porque uno o más de los polisacáridos y oligosacáridos conjugados con DT y/o CRM197 tienen una
5 relación de polisacáridos u oligosacárido:DT o CRM197 de 1:0.5-1.5 en peso.



No. 03-088387- -00008-0000

Fecha: 2008-02-22 16:40:01 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

IA
41
04
00
'01
IA

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

www.lloredacamacho.com

jllcco@lloredacamacho.com

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphteriae".-Clase A61K 39/295.-Expediente número 03-088.387.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 12 de Octubre de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 8 de Enero de 2008.

2. De acuerdo con el Concepto Técnico número 1843, el señor Examinador ha establecido objeciones en relación con la claridad de la descripción y las reivindicaciones, la unidad de invención, reivindicaciones relativas a un uso o uso distinto, excepción a la patentabilidad, la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

3. UNIDAD DE INVENCION

Antes de entrar a discutir los argumentos técnicos y las modificaciones que permiten superar las objeciones anteriormente mencionadas, me permito manifestar a ese Despacho que con el fin de superar la objeción de unidad de invención, se presentan tres nuevas solicitudes divisionales dirigidas a reivindicar en forma particular las realizaciones preferidas que se encuentran bajo el alcance de la presente invención. Por lo tanto, debidamente autorizado por el solicitante, y de conformidad con el Artículo 36 de la Decisión Andina 486 de 2000, el Artículo 7 del Decreto 2591 de 13 de Diciembre de 2000 y el Artículo 11 de la Resolución No. 00210 de 15 de Enero de 2001, se ha **dividido la presente solicitud de patente en cuatro (4) solicitudes**, a saber:

- (1) Una solicitud original compuesta por 15 reivindicaciones que encuentran su sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio originalmente presentado a ese Despacho con la presente solicitud número 03-088.387, y que corresponden específicamente a las reivindicaciones 1 a 16 que actualmente se encuentran bajo estudio, sobre las cuales se han hecho importantes modificaciones y limitaciones con el fin de superar las objeciones de claridad de la solicitud y excepción a la patentabilidad hechas por el señor

Examinador en su Concepto Técnico número **1843**, tal como se expondrá más adelante en este mismo memorial.

De esta manera, el capítulo reivindicatorio de la solicitud número **03-088.387** original, se encuentra ahora dirigido a proteger una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes, en la que la composición que se encuentra en un primer contenedor comprende, entre otros, **un antígeno de superficie de Hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio**, la cual después de ser administrada confiere protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphteriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, y en la que los componentes de la vacuna no interfieren entre sí de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los demás componentes de la misma.

- (2) Una solicitud fraccionada número **03-088.387A** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 15 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 16 actualmente presentadas para la solicitud original número **03-088.387**, en las cuales también se han hecho aclaraciones y limitaciones significativas, teniendo en cuenta las objeciones presentadas respecto a la claridad de las reivindicaciones originales estudiadas dentro del Concepto Técnico número **1843**.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-088.387A** se encuentra dirigida a proteger una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes, en la que la composición que se encuentra en un primer contenedor comprende **un contenido de DT de 60 a 120 µg** y el segundo contenedor comprende uno o más polisacáridos u oligosacáridos conjugados a Dt y/o CRM197, la cual después de ser administrada confiere protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphteriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, y en la que los componentes de la vacuna no interfieren entre sí de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los demás componentes de la misma, en forma separada a la composición ahora reclamada en la solicitud original, y que lleva como título **"COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, & *Corynebacterium diphteriae*".**

- (3) Una solicitud fraccionada número **03-088.387B** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 9 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 17 a 25 actualmente presentadas de la solicitud original número **03-088.387**, las cuales se han numerado ahora como nuevas reivindicaciones 1 a 9 y en las que se han modificado las dependencias de conformidad con dicha nueva numeración.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-088.387B** se encuentra dirigida a proteger una composición inmunogénica multivalente, que comprende (a) componentes de pertussis acelulares que comprenden toxoide de pertussis y FHA, (b) toxoide tetánico, (c) toxoide diftérico, (d) antígeno de superficie de la hepatitis B, (e) virus de la polio inactivado, y (f) cualquiera o ambos conjugados de una proteína portadora y un polisacárido u oligosacárido capsular de una bacteria seleccionada del grupo *N. meningitidis* tipo Y (MenY) y *N. meningitidis* tipo C, la cual confiere protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *N. meningitidis*, en forma separada a la composición ahora reclamada en la solicitud original, y que lleva como título "**COMPOSICIÓN INMUNOGÉNICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, & *Corynebacterium diphtheriae***".

- (4) Una solicitud fraccionada número **03-088.387C** que presenta un nuevo capítulo reivindicatorio constituido por 17 reivindicaciones que encuentran su sustento tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio originalmente presentados, y que corresponden a la materia objeto de las reivindicaciones 26 a 41 y 43 actualmente presentadas de la solicitud original número **03-088.387**, las cuales se han numerado ahora como nuevas reivindicaciones 1 a 17 y en las que se han modificado las dependencias de conformidad con dicha nueva numeración.

De esta manera, la nueva solicitud fraccionada número **03-088.387C** se encuentra dirigida a proteger una composición inmunogénica multivalente, que comprende (a) un conjugado de una proteína portadora y el polisacárido u oligosacárido capsular de *H. influenzae* tipo B, y (b) uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido

u oligosacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae*, la cual confiere protección contra enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, en forma separada a la composición ahora reclamada en la solicitud original, y que lleva como título "**COMPOSICIÓN INMUNOGÉNICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Haemophilus influenzae* & *Streptococcus pneumoniae***".

- (5) Finalmente, me permito manifestar que, **debidamente autorizado por mí representado**, se ha **eliminado** la reivindicación independiente 44 actualmente presentada de la presente solicitud.

En consecuencia, teniendo en cuenta tanto las modificaciones realizadas al dividir la presente solicitud, mediante las cuales se han presentado solicitudes divisionales diferentes para las reivindicaciones independientes 1, 17 y 26, así como la eliminación de la reivindicación independiente 44, es completamente claro que se han superado plenamente todas las objeciones dirigidas en contra del requisito de Unidad de Invención de la presente solicitud, dando así respuesta definitiva a las observaciones que sobre este particular fueron formuladas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1843**.

4. Acompaño los documentos que detallo a continuación, relacionados con cada una de las solicitudes resultantes del presente fraccionamiento:

- (1) **SOLICITUD No. 03-088.387: "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, & *Corynebacterium diphtheriae*"**

- (a) Recibos números 08 - 13,621, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las modificaciones expuestas anteriormente; y
- (b) Nuevo capítulo reivindicatorio modificado compuesto por 15 reivindicaciones que comprende las reivindicaciones 1 a 16 actualmente presentadas, renumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 15, cuyo sustento se encuentra adicionalmente en la descripción de la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada el 3 de Octubre de 2003.

LLOREDA & CIA. S. A.

(2) **SOLICITUD DIVISIONAL A: "COMPOSICIÓN DE VACUNA PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphtheriae".**

- (a) Recibo número 08 - 14,800 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
- (b) Páginas 1 a 33 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-088.387** inicialmente presentada;
- (c) Páginas 34 a 38 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 1 a 16 actualmente presentadas en la solicitud número **03-088.387**, renumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 15, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada;
- (d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (e) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2003-17-12-**096**;
- (f) Tarjeta de propietario; y
- (g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

(3) **SOLICITUD DIVISIONAL B: "COMPOSICIÓN INMUNOGÉNICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Bordetella pertussis, Clostridium tetani, & Corynebacterium diphtheriae".**

- (a) Recibo número 08 - 14,801 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;

LLOREDA & CIA. S. A.

- (b) Páginas 1 a 33 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-088.387** inicialmente presentada;
 - (c) Páginas 34 a 36 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 9 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 17 a 25 actualmente presentadas en la solicitud número **03-088.387**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 9, las cuales encuentran pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada;
 - (d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
 - (e) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2003-17-12-**096**;
 - (f) Tarjeta de propietario; y
 - (g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.
- (4) **SOLICITUD DIVISIONAL C: "COMPOSICIÓN INMUNOGENICA MULTIVALENTE PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR Haemophilus influenzae & Streptococcus pneumoniae".**
- (a) Recibo número 08 - 14,802 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que causa el presente fraccionamiento;
 - (b) Páginas 1 a 33 del texto de la descripción que corresponden al originalmente presentado en la solicitud número **03-088.387** inicialmente presentada;
 - (c) Páginas 34 a 37 del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 17 reivindicaciones que comprenden las reivindicaciones 26 a 41 y 43 actualmente presentadas en la solicitud número **03-088.387**, reenumeradas como nuevas reivindicaciones 1 a 17, las cuales encuentran

LLOREDA & CIA. S. A.

pleno sustento en la descripción y en el capítulo reivindicatorio presentado con la solicitud número **03-088.387** inicialmente radicada;

- (d) Extracto de la solicitud, en sus dos formas, que incluye el título que se encuentra de acuerdo con el objeto de la presente invención fraccionada y que incluye la reivindicación 1;
- (e) Fotocopia del documento que acredita el traspaso que los autores del invento de la referencia, hacen a favor de mí representado de sus derechos sobre el mismo junto con la Traducción Oficial número 2003-17-12-**096**;
- (f) Tarjeta de propietario; y
- (g) Formato Único de Conversión, División y Fusión de Solicitudes número 2000-14.

5. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD:**

Con el fin de superar las objeciones presentadas en contra de la claridad de la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos y modificaciones, mediante los cuales se da respuesta plena a los requerimientos que al respecto fueron presentados en el Concepto Técnico número **1843**.

En primer lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que la nueva reivindicación independiente 1 de la solicitud original **03-088.387**, se encuentra ahora dirigida a proteger una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes y no el equipo de vacuna para administración concomitante, el cual de acuerdo con su opinión "conciene a materia exceptuada de patentabilidad".

Sobre este particular, es necesario resaltar que la vacuna tal como ha sido ahora definida comprende **un antígeno de superficie de Hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio**, entre otros componentes, de conformidad con lo expuesto en las páginas 2 a 3, 14 a 15 y los ejemplos del capítulo descriptivo, identificando de esta manera el verdadero alcance de la solicitud presentada, no solo al definir claramente un producto como lo es una vacuna y señalando cuales son los componentes de dicho producto, sino adicionalmente al incluir en dicha nueva reivindicación 1 la materia originalmente comprendida en la reivindicación 3, relacionada con la presencia de un antígeno de superficie de Hepatitis B (HepB) que debe estar adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En relación con lo anterior, resulta de la mayor importancia señalar que mediante la anterior limitación se supera cualquier inconsistencia entre lo revelado en la descripción y el objeto ahora reivindicado, toda vez que tanto la composición, como el efecto técnico de la misma, tienen pleno sustento en la memoria descriptiva tal como fue originalmente presentada.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito resaltar a esa Oficina que las modificaciones mencionadas **no amplían** de manera alguna el alcance de la presente solicitud número **03-088.387**. Por el contrario, dichas modificaciones se realizan con el fin de **superar las objeciones de claridad de la solicitud y unidad de invención**, así como también con el ánimo de caracterizar en forma más clara y consistente, respecto a las enseñanzas de la descripción, la composición de vacuna revelada en la presente invención.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO Y EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD:**

En su Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha manifestado que "la reivindicación 42 reclama una composición definida por que se va a usar en un medicamento. Considerando que la Decisión 486 de 2000 contempla protección mediante patente para invenciones de producto o procedimiento pero no para los usos, se encuentra que la cláusula en mención está fuera del campo de patentabilidad nombrado en el artículo 14" y que "Tal como se mencionó en el numeral 3.1 que el 'equipo' para administración concomitante de dos composiciones de vacuna independientes, reivindicado en las cláusulas 1, dependientes y 44, caracterizado por el concepto de administrar dos vacunas simultáneamente constituye un método de tratamiento y no un Kit".

De conformidad con lo anterior, y con el ánimo de superar dichas objeciones, me permito manifestar que **debidamente autorizado por mí representado**, se ha desistido de las reivindicaciones 42 (uso) y 44 (equipo) inicialmente presentadas tanto en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado para la solicitud original, como en los capítulos reivindicatorios de las nuevas solicitudes divisionales, de acuerdo con lo expuesto en el presente escrito, dando así respuesta definitiva a las observaciones que en relación con tales reivindicaciones fueron incluidas en el Concepto Técnico anteriormente mencionado.

De otra parte, y tal como ya fue mencionado, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud original se encuentra dirigido a una composición de vacuna y no a un equipo para administración concomitante, con lo cual se superan plenamente las objeciones expuestas para las reivindicaciones anteriormente mencionadas.

Ahora bien, de conformidad con las modificaciones realizadas, me permito manifestar que las nuevas reivindicaciones dirigidas a proteger la vacuna que comprende

LLOREDA & CIA. S. A.

dos composiciones inmunogénicas multivalentes no corresponden a un método de tratamiento, toda vez que las mismas no hacen referencia a la administración de las vacunas allí incluidas, sino que en su lugar reivindican vacunas **que tienen ventajas de compatibilidad sorprendentes** cuando se presentan las dos composiciones inmunogénicas tal como han sido definidas, ventajas que se traducen en el hecho de que **ningún componente de la vacuna interfiere de manera significativa con el rendimiento inmunológico de los demás componentes de la misma, a pesar de corresponder a una mezcla tan compleja de antígenos.**

Nuevamente, me permito señalar que las modificaciones arriba expuestas **no amplían** de manera alguna el alcance de la solicitud número **03-088.387** original, toda vez que las mismas se realizan con el fin de **superar las objeciones de excepción a la patentabilidad y reivindicaciones de uso**, constituyendo de esta forma una limitación con respecto a la materia originalmente presentada.

7. **NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO:**

Ahora bien, en su Concepto Técnico número **1843**, el señor Examinador ha objetado la novedad de las reivindicaciones 26 a 30 de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento "***New acellular pertussis-containing paediatric combined bacines***" (D1), argumentando que dicho documento "reporta un estudio clínico de una vacunación combinada con DPTw, Hib y Pn heptavalene".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el capítulo reivindicatorio de la solicitud original ahora modificado, **no incluye las reivindicaciones 26 a 30, ni sus dependientes**, por lo que cualquier objeción en relación con dichas cláusulas no resulta aplicable para la materia objeto que se desea proteger tal como ha sido reclamada en el nuevo pliego reivindicatorio.

Por lo tanto, es completamente claro que cualquier objeción a la Novedad de las reivindicaciones 26 a 30 del capítulo reivindicatorio originalmente estudiado, no resulta procedente de conformidad con los cambios realizados anteriormente mencionados.

Adicionalmente, me permito resaltar que, tal como se expondrá más adelante, el objeto de la presente solicitud tal como ha sido definido, es nuevo frente a las enseñanzas de todos los documentos citados, toda vez que ninguna de tales referencias enseña una nueva y favorable formulación de vacuna que comprende dos composiciones multivalentes inmunogénicas para conferir protección contra enfermedades causadas por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphteriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, en la que el antígeno de superficie de Hepatitis B se encuentra adsorbido sobre fosfato de aluminio y en la que adicionalmente **ningún**

componente de la vacuna interfiere de manera significativa con el rendimiento inmunológico de los demás componentes de la misma, a pesar de corresponder a una mezcla tan compleja de antígenos.

De otro lado, el señor Examinador ha objetado la altura inventiva de las reivindicaciones 1 a 16 y 17 a 25 actualmente presentadas de la solicitud bajo discusión, con base en las enseñanzas **de cinco documentos**, correspondientes a los artículos "*Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers*" (**D2**), "*Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants*" (**D3**), "*Infant immunization with pneumococcal CRM197 vaccines: effect of saccharide size on immunogenicity and interactions with simultaneously administered vaccines*" (**D4**), "*Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants*" (**D5**) y "*Development and clinical application of new polyvalent combined paediatric vaccines*" (**D6**).

Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, y de demostrar como la presente solicitud sí posee la altura inventiva requerida frente al estado de la técnica citado (**D2 a D6**), me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, mediante los cuales es posible afirmar que la materia revelada en la presente invención no puede ser considerada como obvia para una persona versada en la materia que tomara como punto de partida las enseñanzas de dichas referencias.

Como primera medida, vale la pena resaltar que, tal como el mismo señor Examinador lo ha manifestado, el objeto de la invención debería tener un efecto técnico que sea mayor a la suma de sus partes, conformando así un resultado inesperado. Lo anterior corresponde, en efecto, al caso de la nueva reivindicación 1, tal como me permito señalar a continuación.

Hoy en día el número de vacunas disponibles que deben ser administradas en solamente unos pocos meses dentro del primer año de vida de un niño es tal, que **pueden ocurrir ciertas interferencias inmunológicas inesperadas** cuando las vacunas equivocadas se coadministran conjuntamente. **Este es precisamente el problema solucionado mediante la presente solicitud.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo expuesto en las páginas 2 y 3 de la descripción de la presente solicitud, en donde se establece claramente que "las vacunas de combinación (las cuales brindan protección contra múltiples agentes patógenos) son muy deseables a fin de reducir al mínimo el número de inmunizaciones requeridas para conferir protección contra múltiples agentes patógenos, reducir los costos de administración e incrementar las tasas de aceptación y cobertura. **El fenómeno bien documentado de competición (o interferencia) antigénica**

complica el desarrollo de vacuna de múltiples componentes. La interferencia antigénica se refiere a la observación de que **administrar múltiples antígenos, con frecuencia da por resultado una respuesta disminuida** a ciertos antígenos **con relación a la respuesta inmune observada cuando tales antígenos se administran de manera individual.**

La presente invención se refiere a la fabricación de las vacunas multivalentes más ambiciosas hasta la fecha, la administración de las cuales puede prevenir o tratar infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B y *N. meningitidis*, y de preferencia también *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, virus de la hepatitis A y/o virus de la polio, **en donde los componentes de la vacuna no interfieren de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la vacuna** (resaltado fuera de texto).

Ahora bien, en relación con los requisitos de patentabilidad de la presente invención, me permito dirigir la atención del señor Examinador al artículo "*Immunogenicity and Reactogenicity of Four Doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio Virus-Haemophilus influenzae Type b Vaccine Coadministered with 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine*", de Tichmann-Schumann, et al., del cual me permito anexar copia, en el cual se describe un ensayo clínico en el que se coadministró una vacuna DTPa hexavalente (DTPa-HBV-IPV-Hib) con una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico heptavalente. **El antígeno de superficie de Hepatitis B fue adsorbido sobre fosfato de aluminio** antes de mezclarse con los otros componentes DTPa hexavalentes.

Los autores concluyen en las últimas líneas del artículo que el perfil de reactogenicidad y el perfil de inmunogenicidad es tal que "la efectividad y seguridad de la administración concomitante de la vacuna DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalente y la vacuna de conjugado neumocócico 7-valente **puede permitir la vacunación contra siete enfermedades infantiles significativas sin incrementar el número de visitas clínicas**". El artículo también establece en el mismo párrafo que un estudio alternativo (utilizando una vacuna hexavalente **que no tiene** un antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio antes de mezclar con los otros ingredientes) arrojó como resultado que la vacuna coadministrada mostró **niveles inferiores de respuesta – particularmente a HBV –** que en estudio de Tichmann-Schumann.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del señor Examinador al estudio alternativo mencionado anteriormente, correspondiente a la referencia 27 del artículo de Tichmann-Schumann, titulado "*Immunogenicity and Safety of the 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (7VPnC-Prenevar®) Coadministered with a Hexavalent Dtap-IPV-HBV-Hib Vaccine (Hexavac®)*", de Olivier, et al., del cual me permito anexar

copia, en el cual se enseña **que la inmunoprotección de HBV se reduce del 93.6% en la vacuna hexavalente al 87.9% en la vacuna coadministrada.** Lo anterior constituye una disminución significativa en las personas vacunadas que están siendo protegidas contra la Hepatitis B. Por el contrario, la tabla 1 de Tichmann-Schumann muestra que cuando **el antígeno de superficie de HepB está adsorbido sobre fosfato de aluminio la inmunoprotección en la vacuna coadministrada se mantiene alrededor del 97%.**

De conformidad con lo anterior, si bien es sorprendente que la coadministración de una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico tenga tal efecto indeseable sobre los títulos/inmunoprotección de HepB, no lo es menos el hecho de que la composición de vacuna ahora reivindicada **supere este problema al proporcionar una vacuna que al ser coadministrada mantiene la inmunoprotección para todos los componentes.**

En este sentido, resulta de la mayor importancia señalar que ninguno de los documentos citados como estado de la técnica más cercano revela una composición de vacuna tan ventajosa como la enseñada en la presente solicitud, por lo que se puede afirmar que la misma sí es novedosa frente a todas y cada una de las referencias citadas.

De la misma forma, ninguno de los documentos citados reconoce los problemas asociados con la coadministración de vacunas, particularmente en términos de los títulos del antígeno de superficie de HepB. Por lo tanto, **si el problema técnico solucionado por la presente invención ni siquiera ha sido reconocido por el estado de la técnica**, entonces ¿cómo podría ser obvio resolver dicho problema técnico a partir de estas referencias, cuando las mismas no lo consideran? y más aún ¿cómo podría ser obvio resolver dicho problema técnico a partir de estas referencias, hasta el punto de llegar en forma evidente a las ventajosas vacunas de la invención?.

De conformidad con lo anterior, vale la pena revisar documento por documento si sus enseñanzas podrían afectar los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud tal como ha sido reivindicada.

En primer lugar, el documento **D2** describe un estudio en el que se coadministró una vacuna de conjugado neumocócico heptavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró una vacuna oral de polio y se coadministró con una vacuna de Hepatitis B no especificada). La vacuna de la presente invención es, por lo tanto, novedosa frente a las vacunas de este documento en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

De otra parte, si bien se notaron títulos de anticuerpo inferiores (más bajos) para algunos de los antígenos cuando se comparan con la respuesta cuando las vacunas se administraron separadamente, los autores de **D2** concluyen que las diferencias no son clínicamente significativas. Debe anotarse, sin embargo, que se encontraron problemas no percibidos con la vacuna de Hepatitis cuando se administró bien sea concomitantemente con o separadamente de la vacuna pneumocócica conjugada. Por lo tanto, a partir de esta revelación no existe motivación para hacer las vacunas de la presente invención.

Por el contrario, si algo logran los autores de esta referencia, es **prevenir en contra de la administración concomitante de un número considerable de antígenos**, tal como se puede apreciar en la última línea del tercer párrafo de la pagina 8 de **D2**, en donde, bajo el acápite de "Discusión" se establece que "Por lo tanto la posibilidad de concentraciones rebajadas de anticuerpo debe ser considerada y se deben hacer estudios apropiados antes de proponer la administración simultánea de vacunas para la práctica clínica". En consecuencia, las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas frente a esta referencia, particularmente porque **se proporciona una solución inesperada al problema de la reducción de los títulos de antígeno de superficie de HepB durante la coadministración.**

Por su parte, en **D3** se coadministró una vacuna de conjugado neumocócico heptavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró con una vacuna oral de polio). La vacuna de la presente invención es por lo tanto novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En relación con el requisito de nivel inventivo, basta con decir que en este estudio **no se hicieron controles para observar si existen problemas de inmunogenicidad cuando las vacunas son coadministradas.** Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio en términos de solucionar el problema enfrentado por la presente invención, por lo que la misma es, en consecuencia, inventiva frente a esta referencia.

En **D4** se coadministraron seis diferentes vacunas de conjugado neumocócico pentavalente con una vacuna de combinación DTPwHib (y también se coadministró con una vacuna oral de polio). Tal como sucede en los documentos anteriormente analizados, la vacuna de la presente invención es novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

Por otra parte, **en este estudio no se hicieron controles para observar si existen problemas de inmunogenicidad cuando las vacunas son coadministradas.** De hecho, **cualquier diferencia en inmunogenicidad se ha disminuido al simple hecho de si se utilizan polisacáridos u oligosacáridos de conjugados de sacárido neumocócico.** Por lo tanto, no se pueden sacar conclusiones a partir de este estudio en términos de solucionar el problema enfrentado por la presente invención, por lo que la misma es, en consecuencia, inventiva frente a este documento.

En **D5** se coadministró una vacuna de un conjugado nemocócico tetravalente con una vacuna DTPwIPVHib. La vacuna de la presente invención es por lo tanto novedosa frente a las vacunas de esta referencia en términos de: 1) el primer contenedor comprende una vacuna de combinación de antígeno de superficie de DTPaIPVHepB, y 2) el antígeno de superficie de HepB esta adsorbido sobre fosfato de aluminio.

En esta referencia, los autores encontraron interferencia para el componente Hib conjugado a TT cuando la vacuna nemocócica tetravalente también estaba conjugada a TT. Los autores concluyeron que este fenómeno, debido a un portador de proteína común, debería ser tenido en cuenta cuando se presenta un problema de inmunización. Sin embargo, **no existe apreciación alguna respecto al problema de la reducción de los títulos de HepB cuando el antígeno de superficie se coadministra con vacunas de conjugados neumocócicos.**

Por lo tanto, no existe razón o motivación en esta referencia para proporcionar la solución actualmente reivindicada. De hecho, es Sanofi Pasteur (formalmente Pasteur Merieux Connaught – un co-autor de este artículo) quien posteriormente produjo la vacuna Hexavac que comprende un antígeno de superficie de HepB no adsorbido **que tuvo los problemas cuando se coadministró con Prevenar**, tal como se detalló en los estudios mencionados anteriormente en el presente escrito (artículos de Tichmann-Schumann et al., y de Olivier et al.). De lo anterior es, por lo tanto, completamente claro que no puede resultar obvio para los autores de **D5** hacer una vacuna como la de la presente invención, y en consecuencia, dado no solo este hecho sino además las ventajas de la vacuna reclamada, se debe reconocer la altura inventiva de las reivindicaciones presentadas frente a este documento.

Finalmente, **D6** es un artículo de revisión sobre el desarrollo y aplicación clínica de novedosas vacunas pediátricas de DTP combinado polivalente. No está relacionado con vacunas coadministradas y en este sentido, la invención reivindicada es novedosa frente a esta referencia porque allí no existe una segunda composición inmunogénica descrita con conjugados de sacárido neumocócico.

Adicionalmente, la presente solicitud es inventiva frente a las enseñanzas de este documento, ya que si bien hace referencia a la interferencia que puede ocurrir dentro de un único contenedor de una vacuna de combinación, no existe apreciación alguna acerca de las interacciones de interferencia que pueden ocurrir entre vacunas coadministradas, y en particular, **el efecto de conjugados de sacárido neumocócico coadministrados sobre los títulos de anticuerpo de Hepatitis B.** De esta manera, dado que el problema técnico enfrentado por la solicitud no es discutido en **D6**, de ninguna forma podría dicho documento proporcionar cualquier solución o sugerencia de solución al problema descrito en la presente solicitud, por lo que se puede afirmar que la invención descrita por el solicitante sí es inventiva frente a las enseñanzas de esta referencia.

En conclusión, se ha demostrado en forma clara y contundente que el objeto de la presente solicitud **sí cumple con los requisitos de novedad y nivel inventivo frente a las enseñanzas del estado de la técnica, particularmente frente a los documentos D2 a D6**, ya que la composición de vacuna revelada por el solicitante no solo presenta un efecto técnico sorprendente e inesperado, sino que además ni la combinación específica de los constituyentes particulares que la componen, **ni el problema técnico enfrentado, habían sido enseñados ni al menos sugeridos en ninguna de tales referencias, por lo que no existía motivación alguna que pudiera permitir a una persona versada en la materia alcanzar dicho desarrollo en la forma obvia o evidente exigida por el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.**

8. Como la fecha de presentación de la solicitud resultante del presente fraccionamiento es la misma --**3 de Octubre de 2003**-- atentamente solicito a usted se sirva dar a las solicitudes fraccionadas el mismo número de Expediente de la solicitud original, acompañadas de las letras **A, B y C**, respectivamente, para su identificación. Adicionalmente, la Clasificación Internacional para éstas solicitudes fraccionadas, acorde con el objeto de las mismas, es la siguiente: **A61K 39/295**.

9. En cuanto a la reivindicación de la **prioridad** respecto de la solicitud divisional, es la misma invocada en la solicitud original, la cual fue reivindicada oportunamente en Fase Internacional de la solicitud número **0108364.1** de **3 de Abril de 2001**.

10. Ratifico a usted que la sociedad titular de la solicitud fraccionada en cuestión es **GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.**; organizada y existente de conformidad con las leyes Bélgica y domiciliada en Rixensart, Bélgica.

11. Así mismo, reitero a usted que el documento que acredita mi calidad de Representante Legal en dicha sociedad para todos los asuntos de la Propiedad Industrial, fue presentado con mi memorial de 21 de Octubre de 2004.

LLOREDA & CIA. S. A.

12. De conformidad con lo establecido por el Artículo 36 de la Decisión 486 de 2000, solicito a ese Despacho se sirva aceptar y estudiar la solicitud divisional presentada y conceder el privilegio de patente solicitado.

13. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

New acellular pertussis-containing paediatric combined vaccines

E. Pines, M. Barrand, P. Fabre, H. Salomon, C. Blondeau, S.C. Wood,
A. Hoffenbach *

Pasteur Mérieux Connaught, 3, avenue Pasteur, 92430 Marnes-la Coquette, France

Abstract

Combined pediatric vaccines have the advantages of conferring protection against multiple common infectious diseases with a reduced number of injections. Their use should lead to better compliance to recommended vaccination schedules. Diphtheria (D), tetanus (T) and whole-cell pertussis vaccine (P) have been successfully combined, with or without inactivated poliovirus vaccine (IPV) in the same syringe for many years. Recently developed acellular pertussis (aP) *Haemophilus influenzae* type B (Hib), inactivated poliomyelitis virus and hepatitis B vaccines are ideal candidates for inclusion in current combined vaccines. Nevertheless, the development of new combinations has to face preclinical and clinical issues: the appropriate formulation of the new antigen(s) and other vaccine components needs to be determined to ensure compatibility and guard against potential additive or unexpected adverse reactions; potential immunological interference between antigens and the negative impact of other vaccine components on immunogenicity may occur, and these have to be examined also. Whole-cell pertussis vaccines are highly protective against whooping cough, but the severe adverse reactions that these vaccines sometimes produce have led to hesitation over their use, including the decision of some countries to stop pertussis immunization. To increase the acceptability of pertussis vaccination, Pasteur Mérieux Connaught has developed a combined D, T and a two-component acellular pertussis vaccine (DTaP), composed of purified pertussis toxoid (PT) and filamentous haemagglutinin (FHA), which has been shown to be effective in an efficacy trial conducted in Senegal. Acellular DTaP vaccines are immunogenic and have a better safety profile than DTP vaccines, when given either for the primary series, for the booster vaccination or for both. In order to meet worldwide demands, the combined DTaP-IPV or DTP-IPV has been developed for countries where IPV is recommended. Following the encouragement of the WHO, an *H. influenzae* type B tetanus-conjugated (Act-HIB) vaccine, has been combined in a full liquid formulation with the whole-cell DTP. This vaccine showed a good safety and immunogenicity profile in infants and in toddlers. A combined DTaP-IPV-PRP-T vaccine (where the Act-HIB vaccine is reconstituted by the full-liquid DTaP-IPV) also has been successfully developed both for the primary series and for booster vaccination; although, a reduced immunogenicity against PRP observed after the primary series, this did not affect vaccine priming. Hepatitis B immunization campaigns targeting high-risk groups have failed to control the disease in areas of low endemicity. In 1992, the WHO recommended that hepatitis B vaccination should be integrated into the EPI in all countries by 1997–1999. For that purpose, hepatitis B vaccine is currently evaluated in pediatric combined vaccines. Developing new combination vaccines is a difficult but essential process for maintaining high immunization rates worldwide against infectious diseases, provided that the costs are acceptable. New combined vaccines including pneumococcal and meningococcal component are under wide-scale development. © 1999 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

1. Combination vaccines — the challenge

The advantages of vaccines combining different antigenic components are numerous. The most important is that combination vaccines can confer protection against several infectious diseases at the same time with a minimal number of injections. This improves

the acceptability of vaccination, for both parent and child, resulting in enhanced compliance to immunization schedules and a better vaccine coverage. Furthermore, since a reduced number of injections implies a reduced number of visits to the vaccination center or paediatrician, combination vaccines are also cost-saving. This is of particular importance in developing countries, where a new vaccine may be introduced into the childhood immunization program at

* Corresponding author. Fax: +33-1-4795-8000.

culture-confirmed case within 28 days. A household case-contact analysis, supplemented by PCR for confirmation of the cases, was used to estimate the absolute efficacy of the two vaccines, which was 96% (86–99%) and 85% (66–97%) for the whole-cell and the acellular pertussis vaccine respectively. Although the acellular vaccine had a lower efficacy than that of whole-cell vaccine, this difference was not statistically significant. Moreover, both vaccines conferred high protection against severe disease [21, 22].

This acellular pertussis vaccine was central to the development of new paediatric combinations, with IPV, Hib and HB valences being ideal candidates for inclusion.

3. Combination with IPV

The first vaccine against poliomyelitis, an inactivated vaccine developed by Jonas Salk, was licensed in the 1950's, and, since that time, its world-wide use has led to a tremendous decrease in the incidence of disease [23]. Nowadays, both inactivated poliovirus vaccine (IPV) and oral, live, attenuated poliovirus vaccine (OPV) are available and are effective and immunogenic. The use of OPV is advantageous in that it is very easy to store and administer, and also it elicits a better mucosal IgA protective immune response than IPV, that blocks wild-type virus circulation in vaccinees, leading to enhanced herd immunity which can protect unvaccinated individuals. However, in very rare instances, the attenuated virus reverts to a virulent form, and results in vaccine-associated poliomyelitis (VAP). This safety concern has now become an unacceptable risk for countries in which the wild-type virus has been eradicated, and has led to recommendations for the use of IPV either in a mixed IPV OPV schedule or as an all IPV schedule [24–27].

In order to increase the acceptability of pertussis immunization and to enhance compliance with vaccine recommendations, PMC has developed a fully liquid combined DTaP-IPV vaccine for countries where IPV is routinely used. IPV derived from Vero cell culture is combined with the two-component DTaP for primary immunization during the first year of life and for subsequent booster. So as to avoid the known interaction of IPV with thiomerosal, 2-phenoxyethanol is used as preservative in this vaccine. Studies in French infants comparing DTaP-IPV with its whole-cell equivalent, DTP-IPV (TETRACOQ[®]; PMC, France), given at 2, 3 and 4 months, with a booster at 18 months, showed that the acellular combination was at least as immunogenic as, and better tolerated than, the whole-cell DTP-IPV, which is routinely used in France [28, 29].

4. Combination with Hib conjugate vaccine

The availability of safe and effective conjugated polysaccharide vaccines against *H. influenzae* type b infections using various protein carriers (e.g. conjugated to tetanus toxoid (PRP-T), to diphtheria toxoid (PRP-D) or diphtheria toxin variant CRM₁₉₇ (HbOC), or to group B meningococcal outer membrane complex (PRP-OMP)) and their adoption in national vaccination programs has succeeded in almost eradicating Hib infection from those countries immunizing on a large scale. In postmarketing intervention studies, the reported efficacy of PMC PRP-T vaccine (Act-HIB[®]) in infants ranges from 90 to 100% [30–32]. For example, in Finland, PRP-T has been given to infants as part of the routine immunization program since 1990. Among 160,000 children who received this vaccine from 1990–1992, there were no cases of Hib infection, indicating that the vaccine was 100% effective in protecting against disease [33]. These excellent results have led to the inclusion of this vaccine in the routine childhood vaccination programmes in many countries, and justify its place as part of any new paediatric vaccine. The Hib conjugate PRP-T can be administered according to the same schedule as pertussis vaccines, which facilitates its integration in a combination vaccine.

PMC developed a fully liquid formulation, combining PRP-T with whole-cell DTP for countries where OPV is still recommended. The immunogenicity of this formulation was found to be equivalent to that of DTP used to reconstitute the lyophilized PRP-T vaccine (Act-HIB[®]) when given as a primary series and booster in a population of two-month old infants in Israel [34]. Both vaccines had a good and similar safety profile [34].

In order to overcome the safety issue of whole-cell pertussis DTP-IPV and to include Hib vaccination in immunization schedules, PMC also developed the DTaP-IPV-PRP-T vaccine where the fully liquid DTaP-IPV is used to reconstitute the lyophilized PRP-T vaccine. The safety profile of the DTaP-IPV-PRP-T vaccine was assessed in a large-scale safety study involving over 3000 French infants [35]. This combination vaccine was well tolerated, with no evidence for the occurrence of rare severe adverse events such as hypotonic-hyporesponsive episodes or convulsions, and had a comparable safety profile than that of the DTaP-IPV vaccine when given, either as a primary series at 2, 3 and 4 months of age, or as a booster vaccination at 18 months in children primed with a whole-cell vaccine [35]. Moreover, four doses of this acellular DTaP-IPV-PRP-T combination (primary series and booster) were better tolerated than the same regimen with the whole-cell equivalent [36, 37].

The immune responses to diphtheria, tetanus and poliovirus antigens observed one month after three doses of DTaP-IPV-PRP-T given during the first year of life were similar to those obtained after separate injection of the DTaP-IPV and Act-HIB[®] vaccines in terms of seroprotection rates, and a booster dose induced an adequate anamnestic immune response [38, 39]. On the other hand, controlled studies comparing Act-HIB[®] given separately or combined with DTaP-IPV further support the observation that most DTaP-Hib combinations (with or without IPV) elicit a lower GMT for PRP antibodies after the primary series than when the vaccines are given separately. Nevertheless, this reduction did not affect the percentage of infants achieving antibody titres considered to be protective (≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$). Indeed such a level was obtained in over 90% of vaccinees in all cases [38, 40, 41]. Furthermore, after a booster dose, the PMC pentavalent combination induced a strong PRP antibody response, even in subjects with low postimmunization PRP antibodies titres, which demonstrated that the infants were correctly primed whether they received the combined DTaP-IPV//Act-HIB[®] or DTaP-IPV and Act-HIB[®] separately for the primary series [41–44].

5. Combination with HB

Hepatitis B (HB) immunization targeted at high-risk groups has failed to control the disease in areas of low endemicity. In 1992, the World Health Organisation (WHO) recommended the inclusion of HB into the expanded program of immunization (EPI) by 1997–1999 [45]. Integration of the HB vaccine into currently used combinations would obviously help achieve this objective. In order to increase the chance that subjects are immunized against HB before possible exposure to

the virus, PMC, in partnership with Merck, Sharp and Dohme (PM-MSD), has developed a fully liquid hexavalent DTaP-IPV-PRP-T-HB vaccine for primary immunization of infants. Preliminary results have shown that this combination has a good safety profile after primary immunization at 2, 3 and 4 months of age and elicits acceptable antibody responses [46]. Over 91% of infants achieved seroprotective titres of antibodies to HB surface antigen (≥ 10 mIU/mL) and to PRP (≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$), more than 99% were seroprotected against diphtheria and tetanus (≥ 0.01 IU/mL) and all infants had detectable neutralizing antibodies to poliovirus types 1, 2 and 3 (Table 3). At least 87% of infants had a fourfold increase of antibodies to pertussis antigens after the primary series. A strong anamnestic immune response to a fourth dose of vaccine given at 12–14 months of age was observed for all vaccine components [47]. In particular strong booster responses were observed for PRP, (97% of children had antibody titres ≥ 1.0 $\mu\text{g/mL}$, and all had titres ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$) and for HB (98.5% of children had seroprotective titres of antibodies to HB surface antigen (≥ 10 mIU/mL)) (Table 3).

6. Future developments

The development of new combination vaccines may be difficult, but is essential to maintain high immunization rates against multiple infectious diseases and also to enable new vaccines to be integrated into national vaccination programmes at minimal cost. There are many other vaccines, either currently available or under development, that are likely candidates for inclusion into pertussis-containing combination vaccines used for routine infant immunization. A vaccine against rotavirus may be the object of the next recommendation for inclusion in the EPI, and hepatitis

Table 3

Immunogenicity of four doses of a hexavalent, fully liquid, acellular pertussis combination vaccine given to infants at 2, 3, 4 and 12–14 months of age

Antigen	Criterion for positive response	Postdose 3		Postdose 4	
		responder (%)	GMT	responder (%)	GMT
Diphtheria	% ≥ 0.01 IU/mL	99.0	0.2 IU/mL	100	1.2 IU/mL
Tetanus	% ≥ 0.01 IU/mL	100	0.7 IU/mL	100	7.1 IU/mL
PT	% fourfold rise (EU/mL) ^a	88.3	53.3 EU/mL	69	87.7 EU/mL
FHA	% fourfold rise (EU/mL) ^a	87.7	97.7 EU/mL	69	149.0 EU/mL
Polio 1	% DA ≥ 5 (Neut.)	100	254.0 (1/dil)	100	3113.0 (1/dil)
Polio 2	% DA ≥ 5 (Neut.)	100	115.0 (1/dil)	100	2496.0 (1/dil)
Polio 3	% DA ≥ 5 (Neut.)	100	290.0 (1/dil)	100	3938.0 (1/dil)
PRP-T	% ≥ 0.15 $\mu\text{g/mL}$	91.7	1.5 $\mu\text{g/mL}$	100	28.6 $\mu\text{g/mL}$
HBsAg	% ≥ 10 mIU/mL	91.6	142.0 mIU/ml	98.5	1458.0 mIU/mL

^a With fourfold rise between pre- and postprimary series titres of the pre- and post-fourth dose titres. GMT, geometric mean titer. Ref. [46, 47].



Full Text

Journals A-Z >> Pediatric Infectious Disease Journal >> 18(9) September 1999 >> Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers.

The Pediatric Infectious Disease Journal

Issue: Volume 18(9), September 1999, pp 757-763

Copyright: © 1999 Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Publication Type: [Original Studies]

ISSN: 0891-3668

Accession: 00006454-199909000-00004

Keywords: Conjugate heptavalent pneumococcal vaccine, concurrent administration

[Original Studies]

<< Previous Article | Table of Contents | Next Article >>

Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers

SHINEFIELD, HENRY R. MD; BLACK, STEVEN MD; RAY, PAULA MPH; CHANG, IH PHD; LEWIS, NED MPH; FIREMAN, BRUCE MA; HACKELL, JILL MD; PARADISO, PETER R. PHD; SIBER, GEORGE MD; KOHBERGER, ROBERT PHD; MADORE, DACE V. PHD; MALINOWSKI, FRANK J. MD*; KIMURA, ALAN MD, PHD†; LE, CHINH MD; LANDAW, IRENE MD; AGUILAR, JANET MD; HANSEN, JOHN BA

Author Information

From the Kaiser Permanente Pediatric Vaccine Study Center of Northern California, Oakland, CA (HRS, SB, PR, NL, BF, CL, IL, JA), and Wyeth Lederle Vaccines, Raonor, PA (IC, DM, JH, PP, GS, RK).
Accepted for publication May 4, 1999.

*Current address: Axis Genetics, Gaithersburg, MD.

†Current address: Bio Chem Pharma, Northborough, MA.

Address for reprints: Henry R. Shinefield, M.D., Kaiser Permanente, Vaccine Study Center, 4131 Geary Blvd., San Francisco, CA 94118. E-mail henry.shinefield@kp.org.

Abstract

Objectives. The objectives of this study were (1) to determine the safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM₁₉₇ conjugate (PNCRM7) vaccine in infants and (2) to determine the effect of concurrent hepatitis B immunization during the primary series and the effect of concurrent diphtheria and tetanus toxoid and acellular pertussis [DTaP (ACEL-IMUNE)] and conjugate CRM₁₉₇ *Haemophilus influenzae* type b [HbOC (HibTITER)] immunization at time of the booster dose on the safety and immunogenicity of PNCRM7 and these other concurrently administered vaccines.

Methods. This was a randomized double-blinded study in 302 healthy infants in the Northern California Kaiser Permanente (NCKP) Health Plan. Infants received either PNCRM7 vaccine or meningococcal group C conjugate vaccine as a control at 2, 4 and 6 months of age and a booster at 12 to 15 months of age. Study design permitted the evaluation of immunology and safety of concurrent administration of routine vaccines. Antibody titers were determined on blood samples drawn before and 1 month after the primary series and the booster dose.

Results. After the third dose of PNCRM7 geometric mean concentrations (GMCs) ranged from 1.01 for serotype 9V to 3.72 µg/ml for serotype 14. More than 90% of all subjects had a post-third dose titer of >=0.15 µg/ml for all serotypes, and the percentage of infants with a post-third dose titer of >=1.0 µg/ml ranged from 51% for type 9V to 89% for type 14. After the PNCRM7 booster dose, the GMCs of all seven serotypes increased significantly over both post-Dose 3 and pre-Dose 4 antibody levels. In the primary series there were no significant differences in GMCs of pneumococcal antibodies between the subjects given PNCRM7 alone or concurrently with hepatitis B vaccine. At the toddler dose concurrent administration of PNCRM7 and DTaP and HbOC resulted in a near conventional threshold for

Article Tools

- Abstract Reference
- Complete Reference
- Email Jumpstart
- Export to Citation Manager
- Export All Images to PowerPoint

Find Citing Articles

About this Journal

Full Text

Library Holdings

Internet Resources

Outline

- Abstract
- INTRODUCTION
- PARTICIPANTS AND STUDY DESIGN
- RESULTS
- DISCUSSION
- CONCLUSION
- ACKNOWLEDGMENT
- REFERENCES
- IMAGE GALLERY

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

D7

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁵ : A61K 39/295, 39/39	A1	(11) International Publication Number: WO 93/24148 (43) International Publication Date: 9 December 1993 (09.12.93)
(21) International Application Number: PCT/EP93/01276 (22) International Filing Date: 15 May 1993 (15.05.93) (30) Priority data: 9211081.6 23 May 1992 (23.05.92) GB 9213308.1 23 June 1992 (23.06.92) GB (71) Applicant: SMITHKLINE BEECHAM BIOLOGICALS (S.A.) [BE/BE]; 89, rue de l'Institut, B-1332 Rixensart (BE). (72) Inventors: PETRE, Jean ; HAUSER, Pierre ; SmithKline Beecham Biologicals (S.A.), 89, rue de l'Institut, B-1330 Rixensart (BE). (74) Agent: TYRRELL, Arthur, William, Russell; SmithKline Beecham, Corporate Patents, Great Burgh, Yew Tree Bottom Road, Epsom, Surrey KT18 5XQ (GB).		(81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: COMBINED VACCINES COMPRISING HEPATITIS B SURFACE ANTIGEN AND OTHER ANTIGENS (57) Abstract Stable and effective multivalent vaccine compositions comprising Hepatitis B surface antigen (HBsAg) are described wherein the HBsAg component is stable for one week at 37 °C and is highly immunogenic, for example when the vaccine is administered to infants. The compositions typically comprise HBsAg adsorbed to aluminium phosphate and other antigens, especially those suitable for use in a paediatric vaccine, adsorbed to aluminium phosphate or aluminium hydroxide. Methods for preparing the vaccines and the use of aluminium phosphate to stabilise HBsAg in a multivalent vaccine formulation are also described.		