

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-088387- -00014-0000

Fecha: 2010-02-18 16:10:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 6

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 diptheriae".-Clase A61K 39/295.-Expediente número 03-088.387.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 9 de Octubre de 2009 y a mi memorial de solicitud de plazo de 6 de Enero de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **3224** en contra del requisito de Nivel Inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos de carácter técnico, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se demuestra la patentabilidad de la presente solicitud.

3. NIVEL INVENTIVO

De conformidad con lo expuesto en el Concepto Técnico No. **698**, el señor Examinador ha establecido que el objeto de la presente solicitud carece de altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos "**New acellular pertussis-containing paediatric combined vaccines**" (D1), "**Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers**" (D2) y **WO 93/24148 (D3)**, toda vez que:

(i) De acuerdo con D1 "las vacu^{as} DTPa son ampliamente usadas, los componentes de Pertussis acelulares presenta mayor seguridad y son combinados con hemaglutinina filamentosa (FHA) y se reconoce que no presentan efectos adversos" y "la combinación adicional DTPa-HBV ó DTPa-IPV ó DTPa-IPV-PRP-HBV ya ha sido desarrollada y no ha presentado efectos adversos, incluso puede tener un componente adicional de Haemophilus influenzae (Hib)";

(ii) Si bien el señor Examinador ha reconocido que existen diferencias entre D1 y el objeto de la presente invención, las mismas en su opinión no resultan relevantes dado que a partir de D2 se sabe que "**la combinación** de los antígenos Pn con otros componentes antigénicos en una composición vacunal ya eran conocidos y usados, tal como lo divulga el documento D2 que revela un estudio clínico en donde se vacunan niños concomitantemente con DTPw-Hib, OPV (vacuna oral de polio) y vacunas heptavalentes de Pn o MenC. Adicionalmente algunos de los participantes fueron vacunados también con HBV (ver resumen)". En forma similar, el señor Examinador ha manifestado que a partir de D7 la persona versada en la materia reconoce "el efecto del fosfato de aluminio sobre la mayor estabilidad e inmunogenicidad del antígeno de la hepatitis B, **incluso cuando se utiliza en vacunas combinadas**"; y

(iii) Con base en la anterior información, el señor Examinador concluye que "es evidente que a partir de las enseñanzas de D1 y D7 se desarrolla un componente vacunal tal como el presentado en el primer contenedor de la solicitud y además **sugiere que este se puede combinar** con componentes antigénicos que están presentes en el segundo contenedor de la solicitud y para los cuales no se presenta interferencia inmunogénica. Por su parte, D2 enseña que los componentes del segundo contenedor, específicamente Pn y Hib, no presentan interferencia con componentes antigénicos tales como los presentes en el primer contenedor, **sugiriendo de esta manera que pueden ser combinados**".

Tal como se puede apreciar a partir de los argumentos expuestos por el señor Examinador, en su interpretación de los antecedentes mencionados resulta muy importante el hecho de que las referencias citadas enseñen **la combinación** de diversos agentes antigénicos para la obtención de un producto de vacuna en donde no se presenten ciertos fenómenos de interferencia entre los antígenos empleados para fabricar dicho producto.

Sin embargo, y tal como fue señalado en mis respuestas anteriores a los requerimientos de fondo de esta Oficina, ninguno de los documentos citados hasta el momento, incluyendo la referencia D7 señalada por primera vez en el Concepto Técnico No. **3224**, ha descrito, revelado o al menos mencionado el problema de interferencia que el solicitante ha observado por primera vez, de acuerdo con el cual **la coadministración de vacunas de neumococo afecta a las vacunas de DTP-HepB que también son coadministradas**, y por lo tanto es claro que no podrían conducir a una persona versada en la materia a solucionar un inconveniente técnico sobre el que no tenía conocimiento al momento de presentación de la invención, tal

como se desprende de la lectura de las referencias citadas, dado que todas son completamente silenciosas frente al fenómeno de interferencia inmunogénica entre vacunas coadministradas de neumococo y DTP-HB.

Ahora bien, con el fin de dar respuesta a tales objeciones y de demostrar que la presente solicitud sí posee la altura inventiva requerida frente al estado de la técnica citado (**D1, D2 y D7**, así como sus posibles combinaciones), 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, me permito resaltar nuevamente que el objeto de la invención tiene un efecto técnico mayor a la suma de sus partes, conformando así un resultado inesperado. Lo anterior corresponde, en efecto, al caso de la reivindicación 1 actualmente presentada, 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 nuevamente 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., 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, 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 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 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.

Si aceptáramos que D1 representa al estado de la técnica más próximo a la invención, entonces dicha referencia sin duda revelaría que la interferencia entre los componentes de una vacuna de combinación de DTPa-HB-IPV-Hib (hexavalente) puede manipularse de tal forma que no existiera interferencia entre tales componentes, tal como el señor Examinador lo ha afirmado.

Sin embargo, este resultado es muy diferente del resultado proporcionado mediante la presente invención, el cual corresponde a la sorprendente reducción de la aparición de la interferencia del antígeno de HepB causada por la vacuna de conjugado de neumococo coadministrada, no combinada, mediante la adsorción del componente de HepB sobre fosfato de aluminio. En este sentido, vale la pena resaltar nuevamente que este es un modo de interferencia de HepB recientemente observado y que la presente invención proporciona la solución para resolver dicho nuevo tipo de interferencia.

Avance solicitud frente D1.

Sobre este particular, me permito manifestar que la presente solicitud hace referencia a una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes que son coadministradas, no a una única vacuna de combinación. En

este sentido, se creía previamente que la interferencia inmunológica podía ocurrir solamente cuando los antígenos se mezclaban en una única vacuna de combinación. No obstante lo anterior, los inventores de la presente solicitud han reconocido que pueden existir interacciones entre vacunas coadministradas, en particular entre vacunas DTP-HB-IV y vacunas de conjugado de polisacárido capsular de neumococo coadministradas.

Ahora bien, en la fecha de prioridad de la presente solicitud, existían al menos dos tipos de vacunas DTP-HB-IPV licenciadas y efectivas. Una tenía el antígeno de superficie de Hepatitis B adsorbido al fosfato de aluminio (por ejemplo tal como se describió en D7), y la segunda empleaba otra tecnología para inducir niveles de anticuerpo de Hepatitis B protectores (por ejemplo la vacuna hexavalente descrita en D1, página 1654 sección 5).

En conexión con lo anterior, me permito dirigir nuevamente la atención del señor Examinador a la existencia de los estudios clínicos importantes mencionados anteriormente, en donde se muestra el efecto de los títulos de Hepatitis B sobre la coadministración de ambos tipos de vacuna con una vacuna de conjugado de neumococo:

(a) Los títulos de HepB para las vacunas de combinación de DTP-HB tienen niveles de seroprotección similares después de la inmunización primaria. Ver Tichmann-Schumann, Tabla 1, columna 1, seroprotección anti-HBs es 97.8% para la vacuna de HepB adsorbida en fosfato de aluminio. Ver Tabla en Olivier, tercera columna, seroprotección HeB igual a 93.6% para la tecnología alternativa para la inducción de niveles protectores de anticuerpo HepB.

(b) Cuando la vacuna de neumococo es coadministrada la seroprotección contra HepB cae para la vacuna que emplea la tecnología de la alternativa para la inducción de niveles protectores de anticuerpo Heb (D1). Ver Table en Olivier, segunda columna, HepB cae hasta 87.9% únicamente debido a la coadministración de la vacuna.

(c) Cuando la vacuna de neumococo es coadministrada la seroprotección contra HepB permanece igual para la vacuna adsorbida sobre fosfato de aluminio. Ver Tichmann-Schumann, Tabla 1, columna 4, 97.9%.

Por lo tanto, **los inventores han identificado por primera vez que las vacunas de neumococo coadministradas pueden afectar a las vacunas de DTP-HB coadministradas, y han determinado que la adsorción de HepB sobre fosfato de aluminio puede evitar que dicha interferencia ocurra.**

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que la identificación del problema técnico abordado por el solicitante, así como la solución propuesta en la solicitud, **no han sido descritos en ninguno de los documentos citados como estado de la técnica relevante**, y en ese orden de ideas la alternativa reivindicada es sorprendente porque, aunque puedan existir una variedad de formas para reducir la interferencia inmune de HepB dentro de una vacuna de combinación hexavalente (por ejemplo mediante las enseñanzas reveladas en D1 y D7), la determinación de una alternativa correspondiente a la adsorción de HepB sobre fosfato de aluminio que proporciona una solución efectiva a **un nuevo problema de interferencia** ocasionado por la coadministración de una vacuna de conjugado de polisacárido neumocócico corresponde, sin lugar a dudas, a un avance técnico real e inesperado.

De igual manera, me permito señalar al señor Examinador que el objeto revelado en la referencia D1 no proporciona una solución al problema de interferencia en la coadministración enfrentado por el solicitante, hasta el punto que Pasteur Meriux Connaught / Aventis, compañías que emplean a los autores de D1, tuvieron que retirar su vacuna del mercado.

Por todo lo anterior, es completamente claro que las enseñanzas de D1 no podrían motivar o al menos sugerir a la persona versada en la materia un desarrollo como el reivindicado en la presente solicitud, toda vez que esta referencia es totalmente ajena al problema técnico abordado por el solicitante y, por ende, nada en la misma podría dirigir a la persona versada en la materia a la obtención, en forma obvia o evidente, de un producto de vacuna como el reclamado, mediante el cual se supera efectivamente el problema técnico ya ampliamente señalado. En consecuencia, se puede afirmar que el objeto de la invención bajo estudio es efectivamente inventivo frente a D1, cumpliendo así con el requisito exigido por el Artículo 18 de la Decisión 486.

Por su parte, el documento D2 no proporciona ninguna información técnica que permita llenar los vacíos ya señalados en relación con D1, toda vez que dicho documento también alejaría a la persona versada en la materia del objetivo perseguido y conseguido por el solicitante, puesto que tal como lo expone en el

resumen resaltado por el señor Examinador, allí se enseña la evaluación del comportamiento de un conjugado de CRM₁₉₇ neumococo heptavalente (PNCRM7) frente a otras composiciones de antígenos **en forma independiente**, tales como DTap (toxoides de tétanos y difteria y pertussis acelular), **o** HbOC (conjugado de CRM₁₉₇ y *Haemophilus influenzae*), **o** vacuna de hepatitis B **o** vacuna oral de polio (OPV), es decir, **no enseña una vacuna que comprenda una primera composición que combine el antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio con componentes de pertussis acelulares, toxoide tetánico, toxoide diftérico y virus de la polio inactivado y una segunda composición de *Streptococcus pneumoniae*.**

En otras palabras, D2 sugiere la coadministración de una vacuna que contiene un único antígeno de HepB en lugar de una composición que incluya su combinación con otros antígenos (DTP) tal como es requerido en la reivindicación 1 de la presente solicitud, con lo cual resulta imposible que la persona versada en la materia pueda apreciar el problema identificado por el solicitante respecto de la interferencia que se presenta entre vacunas de neumococo **coadministradas con vacunas de DTP-HB**, toda vez que los resultados contenidos en D2 hacen referencia a un estudio en donde se administró una vacuna de neumococo (PNCRM7) y una vacuna de hepatitis B únicamente.

Más aún, es tan importante esta diferencia, que en la sección de resultados D2 enseña que no existe ninguna interferencia significativa a partir de la coadministración de PNCRM7 y HepB en los grupos de estudio, con lo cual la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para tratar de solucionar un problema de interferencia que, a la luz de D2, simplemente no existe.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a un aparte de la discusión de resultados de D2 en donde se establece que "*Dentro del grupo de tratamiento de PNCRM7, 81 sujetos (51.9%) recibieron hepatitis B (HepB) concomitantemente con PNCRM7 a los 2, 4 y 6 meses de edad y 75 sujetos (48.1%) recibieron vacuna de hepatitis B al menos 2 semanas aparte de la vacuna de estudio. Los GMCs pos dosis 3 para todos los serotipos de neumococo en ambos grupos de estudio fueron significativamente mayores que los títulos de anticuerpo predosis. **Para todos los serotipos no hubo diferencia significativa en los GMCs entre grupos (Tabla 2)**", situación que es confirmada posteriormente bajo la sección de discusión, en donde se establece que "*Durante las primeras series la administración concurrente de PNCRM7 solo o con hepatitis B resultó en GMCs de anticuerpos de neumococo similares en ambos grupos. Las respuestas de anticuerpo a hepatitis B y vacuna de polio también estuvieron dentro de los rangos esperados*", con lo*

LLORED & CIA. S. A.

cual D2 le enseña a la persona versada en la materia que no existe ningún efecto de interferencia en la administración concomitante de vacunas de neumococo (PNCRM7) y de hepatitis B (HepB), alejándola así completamente del objeto revelado en la presente invención, basado en la observación y determinación de un problema de interferencia cuando se coadministran vacunas de neumococo y de **DTP-HepB** (vacuna combinada de hepatitis B y otros antígenos), que no fue considerada, evaluada o al menos propuesta en el estudio y diseño experimental de D2. D2 no relevante?

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que la afirmación del señor Examinador según al cual "Por su parte, D2 enseña que los componentes del segundo contenedor, específicamente Pn y Hib, **no presentan interferencia con componentes antigénicos tales como los presentes en el primer contenedor, sugiriendo de esta manera que pueden ser combinados**" carece de todo fundamento técnico a la luz de las enseñanzas contenidas en dicha referencia, toda vez que lo que D2 sí revela es que no existe interferencia entre una vacuna de neumococo y una de hepatitis B, pero nunca que pueda haber algún tipo de inconveniente con una composición combinada de DPT-HepB como la contenida en el primer contenedor de la vacuna reclamada por el solicitante.

Por todo lo anterior, ha sido demostrado en forma contundente no solo que D2 no proporciona motivación alguna respecto de un problema que no reconoce, sino que además alejaría a la persona versada en la materia de considerar la existencia de un efecto de interferencia por la administración concurrente de vacunas de neumococo y de hepatitis B, toda vez que de acuerdo con el estudio allí realizado, los títulos de anticuerpo para dichos antígenos se mantienen dentro de los niveles esperados bajo los modelos de dosificación concomitante de las composiciones allí observadas.

En consecuencia, la vacuna reivindicada en la presente invención resulta, sin lugar a dudas, inventiva frente a las enseñanzas de D2 y los resultados alcanzados mediante la misma, corresponden a avances técnicos que resultarían sorprendentes e inesperados para la persona versada en la materia que tomara como base tal referencia.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que si bien el documento D7 revela el hecho de que la adsorción del antígeno de hepatitis B sobre fosfato de aluminio puede reducir el problema de interferencia cuando se combina con vacunas de DTP, este es uno de los diversos métodos ya conocidos en el estado de la técnica para lograr tal resultado (ver por ejemplo el método alternativo ofrecido precisamente en la referencia D1), por lo que no resultaría obvio desde ningún punto de vista técnico que una persona versada en la materia seleccionara las

enseñanzas de D7 para reemplazar en D1 lo que efectivamente ha sido revelado en dicho documento para lograr combinaciones de HepB y DTP sin interferencia apreciable, y mucho menos como un medio para superar un problema de interferencia **novedoso y no antes revelado** causado por la coadministración de una vacuna de conjugado de polisacárido de neumococo.

En este sentido, es completamente claro que la afirmación del señor Examinador de acuerdo con la cual ***"es evidente que a partir de las enseñanzas de D1 y D7 se desarrolla un componente vacunal tal como el presentado en el primer contenedor de la solicitud y además sugiere que este se puede combinar con componentes antigénicos que están presentes en el segundo contenedor de la solicitud y para los cuales no se presenta interferencia inmunogénica"*** carece de fundamento técnico en las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que (i) la persona versada en la materia no tendría razones para aplicar las enseñanzas de D7 a las composiciones de D1, toda vez que el efecto de disminución de interferencia había sido logrado exitosamente en D1 y de allí no surge ninguna motivación para intentar solucionar un problema ya resuelto; y (ii) de ninguna forma las enseñanzas de D1 y D7 podrían sugerir que una composición como la del primer contenedor se podría combinar con los componentes antigénicos del segundo contenedor **sin interferencia inmunogénica**, toda vez que dichas referencias son completamente silenciosas respecto del problema de interferencia existente cuando se coadministran composiciones de DTP-HepB y de conjugado de polisacárido de neumococo, se dirigen exclusivamente a vacunas de combinación y no proporcionan ninguna sugerencia acerca de que la adsorción del antígeno de hepatitis B sobre fosfato de aluminio pueda reducir este nuevo tipo de interferencia.

En conclusión, se ha demostrado en forma clara y contundente que el objeto de la presente solicitud **sí cumple con el requisito de nivel inventivo frente a las enseñanzas del estado de la técnica, particularmente frente a los documentos D1, D2 y D7**, 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.

LLORED & CIA. S. A.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación: 03-88387

Concepto Técnico: 2390

Clasificación Internacional (IPC): A61K 39/295

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II ☐
No. Sol. Internacional	PCT/EP02/03573		
Fecha de Presentación Internal.	28/03/2002		

Como resultado del examen definitivo de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios 37 a 68 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: 1 a 44 folios 69 a 77 como se radicó inicialmente
1 a 15 folios 129 a 133 modificadas el 22/02/2008
1 a 15 folios 163 a 167 modificadas el 29/07/2009

Respuesta del solicitante: Folios 196 a 201 radicada el 18/02/2010

Prioridad: GB0108364.1 del 3 de abril de 2001

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Composición de vacuna para la prevención de infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*".

La presente solicitud se refiere a una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheridae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicha vacuna administrada en dos composiciones.

El problema planteado en esta solicitud es disminuir el número de dosis vacunales para infantes, logrando que no haya interferencia ni disminución en la respuesta inmunológica por la interacción entre los diferentes antígenos que hacen parte de la misma composición vacunal.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición vacunal que protege contra *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y una segunda composición que protege entre otras contra *Streptococcus pneumoniae*, en donde los componentes de la vacuna no interfieren de manera significativa con el rendimiento inmunológico de ninguno de los componentes de la vacuna.

IPC: A61K 39/295

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 03/04/2001.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	E. Pines, <i>et.al.</i> , Vaccine, vol 17: 1650-1656	"New acellular pertussis-containing paediatric combined vaccines"	1999
D2	Shinefield H., <i>et.al.</i> The Pediatric Infectious Disease Journal, Vol18(9): 757-763	"Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM ₁₉₇ conjugate vaccine in infants and toddlers"	Sep 1999
D7	WO 93/24148	"Combined vaccines comprising hepatitis B surface antigen and other antigens"	09/12/1993

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La solicitud en estudio reclama una vacuna que comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un huésped contra enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetan*, *Corynebacterium diphtheridae*, virus de la hepatitis B, virus de la polio y *Streptococcus pneumoniae*, dicha vacuna administrada en dos composiciones. Un primer contenedor que comprende:

- componentes de Pertussis acelulares (Pa) que comprenden toxoide de Pertussis y FHA
- Toxoide tetánico (TT)
- Toxoide diftérico (DT)
- Antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio
- Virus de la polio inactivado (IPV)

Un segundo contenedor que comprende:

Uno o más conjugados de una proteína portadora y un polisacárido capsular de *Streptococcus pneumoniae* (Reivindicación 1 y dependientes)

Es decir, la solicitud en estudio obtiene una vacuna de tipo: *DTPa-HBV-IPV + Pn*

El documento más cercano en el estado de la técnica es el de Pines, *et.al* (D1) el cual divulga desarrollos en vacunas combinadas que contienen *Pertussis* acelular. Con esta divulgación es claro que:

- 1) las vacunas *DTPa* son ampliamente usadas, los componentes de *Pertussis* acelulares presentan mayor seguridad y son combinados con hemaglutinina filamentosa (FHA) y se reconoce que no presentan efectos adversos (ver resumen)
- 2) Las combinación adicional *DTPa-HBV* ó *DTPa-IPV* ó *DTPa-IPV-PRP-HBV* ya ha sido desarrollada y no ha presentado efectos adversos, incluso puede tener un componente adicional de *Haemophilus influenzae* (Hib) (ver resumen; pág 1653 y 1654).

La diferencia entre D1 y la solicitud en estudio es que la solicitud presenta en un segundo contenedor que contiene conjugados de *Streptococcus pneumoniae* (Pn) y opcionalmente componentes de *N.meningitidis* tipo C, tipo Y y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). Además, la solicitud en estudio presenta el antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio, lo cual según argumenta el solicitante, contribuye directamente en el efecto de inmunoprotección para todos los componentes que presenta la vacuna (ver folio 199, párrafo 1).

Sin embargo, a lo largo de la descripción no se encuentra sustento sobre la mejora que proporciona la adsorción de HBV en fosfato de aluminio, en una vacuna de combinación polivalente en la inmunoprotección alcanzada de HBV. La solicitud no presenta comparaciones sobre el efecto que tiene esta presentación de HBV en diferentes formulaciones vacunales polivalentes y tampoco evidencia el mayor efecto inmune que presentaría esta forma del antígeno HBV.

Este argumento simplemente corresponde a la presentación que tiene el HBV en la vacuna *Infanrix®* (usada en los ejemplos de la solicitud y en el artículo de Tichman-Schumann, *et.al.* anexado por el solicitante). Es decir, que corresponde a la presentación que ya se utilizaba comercialmente para esta vacuna hexavalente, no es un aporte propio de la solicitud.

Adicionalmente, debe tenerse presente que el efecto del fosfato de aluminio sobre la mayor estabilidad e inmunogenicidad del antígeno de la hepatitis B, incluso cuando se utiliza en vacunas combinadas ya había sido divulgado en D7. Este documento, da al experto en la materia la indicación precisa de cómo aplicar e incluir este antígeno en vacunas combinadas para infantes (ver todo el documento), lo cual era conocido en el estado de la técnica desde casi una década atrás, tal como lo demuestra la fecha de publicación de este documento (1993).

Por todas estas razones, no puede considerarse un aporte ni un avance de la solicitud, la forma de presentación del HBV adsorbido en fosfato de aluminio.

Por otra parte, la combinación de los antígenos Pn con otros componentes antigénicos en una composición vacunal ya eran conocidos y usados, tal como lo divulga el documento D2 que revela un estudio clínico en donde se vacunan niños concomitantemente con *DTPw-Hib*, *OPV* (vacuna oral de polio) y vacunas heptavalentes de Pn o MenC. Adicionalmente algunos de los participantes fueron vacunados también con HBV (ver resumen).

Así las cosas, es evidente que a partir de las enseñanzas de D1 y D7 se desarrolla un componente vacunal tal como el presentado en el primer contenedor de la solicitud y además se sugiere que este se puede combinar con componentes

antigénicos que están presentes en el segundo contenedor de la solicitud y para los cuales no se presenta interferencia inmunogénica. Por su parte, D2 enseña que los componentes del segundo contenedor, específicamente Pn y Hib, no presentan interferencia con componentes antigénicos tales como los presentes en el primer contenedor, sugiriendo de esta manera que pueden ser combinados.

Adicionalmente, los documentos estudiados como anterioridades y el estudio de la descripción de la solicitud (incluidos los ejemplos), muestran que la invención en estudio se trata es de la combinación de dos vacunas comerciales, es decir de su método de tratamiento combinado y que esta combinación ya había sido sugerida en el estado del arte.

De esta manera, dado que la solicitud en estudio no desarrolla su propia composición inmunogénica no se considera inventiva respecto al estado del arte, específicamente frente a los documentos D1 y D2 ó D1 y D7 ó D2 y D7, e incumple con el artículo 18 de la D486.

5. Respuesta a los argumentos del solicitante

5.1 Identificación del problema de interferencia del antígeno HepB

El solicitante argumenta sobre la afectación de nivel inventivo con los documentos D1, D2 y D7 que "si bien es sorprendente que la coadministración de una vacuna de un conjugado de polisacárido neumocócico tenga tal efecto indeseable sobre los títulos 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 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?" (ver folio 198, párrafo 1 y 2)

Esta oficina esta en desacuerdo con el solicitante, puesto que en el estado de la técnica no hay evidencia de la interferencia que se puede dar entre los antígenos arriba mencionados. Tal como se evidencia en el documento D1, D2 y D7, por ejemplo.

Incluso, el mismo documento aportado por el solicitante, muestra que la vacuna comercial DTPa-HBV-IPV/Hib tal como Infanrix (GlaxoSmithKline) puede ser administrada con la vacuna 7-valente combinada de *Streptococcus pneumoniae* conocida como Prevnar (Wyeth) y obtener protección inmunológica adecuada para los diferentes antígenos (Ver resumen y pág 71 de Tichman-Schumann, *et.al.* anexoado por el solicitante, folio 135).

Adicionalmente, tal como se mencionó en el numeral 4.1. de este concepto, la descripción de la solicitud tampoco aporta evidencia de la solución o existencia de este problema técnico. La solicitud realiza es la coadministración de dos vacunas existentes comercialmente y esto no puede considerarse inventivo frente al estado de la técnica.

5.2. Sobre la afectación con el documento D2

El solicitante argumenta sobre el documento D2 que “allí se enseña la evaluación del comportamiento de un conjugado de CRM₁₉₇ neumococo heptavalente (PNCRM7) frente a otras composiciones de antígenos en forma independiente, tales como DTPa (toxoides de tétanos y difteria y pertussis acelular), o HbOC (conjugado de CRM₁₉₇ y *Haemophilus influenzae*), o vacuna de hepatitis B o vacuna oral de polio (OPV), es decir, no enseña una vacuna que comprenda una primera composición que combine el antígeno de superficie de hepatitis B adsorbido sobre fosfato de aluminio con componentes de pertussis acelulares, toxoide tetánico, toxoide diftérico y virus de la polio inactivado y una segunda composición de *Streptococcus pneumoniae*” (ver folio 199, reverso párrafo 1).

Esta oficina desea resaltar, que tal como se menciona en el numeral 4.1. de este concepto técnico, el alcance del documento D2 es el de permitir inferir al técnico medio que el antígeno de *Streptococcus pneumoniae* no genera interferencia con otros antígenos con los cuales se aplica concomitantemente. Esta afirmación le permite al técnico reconocer que las vacunas polivalentes existentes en el mercado se podían aplicar conjuntamente a la vacuna de Pn, de manera que no se generase interferencia antigénica.

Adicionalmente, debe resaltarse que tal como lo menciona el mismo solicitante, el aporte de la solicitud no es el de desarrollar una formulación vacunal polivalente con el antígeno de Pn, sino el hecho de coadministrarla junto a la vacuna polivalente DTPa-HBV-IPV, lo cual ya conocía el técnico versado en la materia que no generaba interferencia, a partir de documentos tales como D2.

Por ello, esta oficina se mantiene en la objeción del nivel inventivo a partir de la información de los documentos D1 ó D7 con D2.

Los demás argumentos del solicitante fueron respondidos en el análisis de patentabilidad de este mismo concepto técnico.

6. **Conclusión:**

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	E. Pines, <i>et.al.</i>	1-15	Nivel inventivo
D2	Shinefield et al.	1-15	Nivel Inventivo
D7	WO 93/24148	1-15	Nivel Inventivo

Por las anteriores consideraciones y en vista de la información que había sido suministrada por D1 y D2 ó D1 y D7 ó D2 y D7, se recomienda **Negar el privilegio de patente** sobre las reivindicaciones 1 a 15 (folios 163 a 167) de la solicitud titulada “Composición de vacuna para la prevención de infección por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheriae*” de número 03-88387.

CONCEPTO TÉCNICO No. 2390	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
------------------------------	--