

1

**Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C
Bogotá, D.C.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-058242-B-00003-0000

Fecha: 2011-12-30 12:13:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

**Re.: Expediente No. 00 58.242 B (anterior 06 9340)
Solicitud de Patente a nombre de
SmithKline Beecham Biologicals s.a.
Código 002 - 001 - 444**

En relación con la solicitud contenida en el expediente de la referencia y, en particular, para dar respuesta al Concepto Técnico No. 2332, contenido en su último Oficio proferido dentro del mismo, dentro del término conferido, por medio del presente escrito me permito manifestarle:

1. Nos permitimos poner de presente al señor Examinador, como lo indica en el Concepto Técnico, que la solicitud contenida en este expediente corresponde a la segunda solicitud DIVISIONAL de la contenida en el Expediente 00 58.242, que ha sido concedida bajo el Certificado No. 28.675. Igualmente, que en Europa ya se concedió el privilegio para las reivindicaciones de la presente solicitud divisional.
2. Mi representada me ha dado precisas instrucciones de efectuar correcciones al capítulo de reivindicaciones primeramente presentado.
3. En consecuencia, nuevamente acompaño al presente escrito las reivindicaciones 1 a 15, por haberse eliminado las reivindicaciones 15-16 relativas a un uso.
4. Con respecto a la claridad de las reivindicaciones, el señor Examinador solicita se proporcione el número de depósito de la cepa en la reivindicación 1.
5. Sin embargo mi representada considera que dicho requerimiento no procede en el presente caso, con base en lo siguiente:



- 5.1 La presente invención no tiene que ver con ninguna línea celular específica que se pueda rotular con facilidad con un número de depósito. Por el contrario, puede ser CUALQUIER cepa de *N. meningitidis* que haya sido mutada de forma ventajosa de la forma descrita. Como la solución del problema técnico se aplica por igual y de modo general a todas las cepas de meningococo, resulta imposible darle a la cepa de la invención un nombre o número de depósito en particular.
- 5.2 Las mutaciones descritas dan lugar a claras modificaciones de la estructura de los componentes de las cepas de la invención. Por tal razón, no hay necesidad de mencionar ninguna cepa en particular, por cuanto los inventores presentan su invención de manera que se pueda usar con CUALQUIER cepa de meningococo. En cuanto hace a la referencia a la SEQ ID NO: de msbB – esta se da en la reivindicación 2.

La reivindicación 1 es perfectamente clara sin hacer mención a la precisa SEQ ID NO porque para la persona medianamente versada en la materia técnica está absolutamente claro cuál gen debe apagarse con el fin de realizar las ventajas de la invención – el gen msbB que tiene la función de añadir un grupo acilo secundario a LipidA como, por ejemplo, la SEQ ID NO: 81.

- 5.3 Dado que la secuencia del gen puede variar muy levemente entre cepa y cepa de meningococo, no sería justo limitar a los inventores a apagar el gen de una sola secuencia en particular cuando los lectores versados podrían usar con facilidad la revelación para apagar la expresión del gen en cualquier cepa de meningococo sin importar cuál sea su secuencia exacta. Una persona medianamente versada en la técnica también estaría suficientemente versada en las técnicas de biología molecular en la fecha de la prioridad para saber cómo disminuir o apagar la expresión de cualquier gen dado. No hay necesidad de estipular un método en particular en la reivindicación siendo que CUALQUIER método daría lugar a los beneficios de la

presente invención. Otro tanto sucedería con los genes involucrados en la biosíntesis del polisacárido capsular. En la fecha de la prioridad los lectores versados tenían plena conciencia de la bioquímica y los genes empleados por el meningococo para sintetizar el polisacárido capsular. Las ventajas de la invención se realizan si CUALQUIERA de estos genes se perturba de modo que la cepa esté libre de polisacárido capsular. Algunos ejemplos de los genes que se podrían usar para este efecto se enumeran en la reivindicación 7. Por tal razón, la persona versada en la materia técnica correspondiente contaba con todas las herramientas necesarias para practicar la invención a lo largo de su alcance en la fecha de la prioridad sin necesidad de incluir más detalles en la reivindicación 1. La reivindicación 1 contiene todos los elementos esenciales que una persona medianamente versada en la técnica necesita saber con el fin de practicar la invención.

6. Con respecto a la reivindicación 5, aplican los mismos argumentos arriba expuestos.

La persona versada en la materia técnica en la fecha de la prioridad ya tenía conocimiento de la genética de la biosíntesis del sacárido capsular en el meningococo. No necesitaba que le dieran lecciones sobre los genes particulares mencionados en la reivindicación para poder realizar el fenotipo que exige la reivindicación.

7. En lo que se refiere a la reivindicación 10 mi representada considera que los excipientes particulares empleados en la vacuna son técnicamente irrelevantes – no tienen efecto sobre la invención. Por ello, considera que sería injusto limitar las reivindicaciones a la cita de detalles que no son esenciales para la invención.
8. Las reivindicaciones 11 a 13 han sido modificadas lo mismo que la reivindicación 14 que no se refiere a un método.
9. Por otra parte, mi representada considera relevante presentar al señor Examinador los siguientes argumentos que respaldan la contribución inventiva de la presente invención:



- Resulta mucho más difícil describir la cepa reivindicada de modo positivo (existen miles o millones de componentes en una célula) que a través de una reivindicación de producto-mediante-proceso.
- Las dos etapas específicas y definidas del proceso se traducen en una modificación ventajosa generalmente aplicable a LOS meningococo dentro de las cepas de la invención, y una reivindicación de producto-mediante-proceso que describe estos dos procesos técnicos en la reivindicación es el medio más idóneo (y el más claro) para describir las cepas de la invención.
- Las presentes reivindicaciones exponen la característica técnica esencial de la invención – es decir, la ausencia de producción de una cápsula y la regulación hacia abajo del gen msbB. Como las características esenciales son una descripción de algo que NO existe allí y que normalmente debería estar, parece que el presente estilo de reivindicación no se puede definir adecuadamente de otra forma, y las reivindicaciones de producto-por-proceso suponen una clase válida de reivindicación precisamente para este tipo de situación.
- Los dos procesos de la presente invención tienen la ventaja sorprendente de interactuar para permitir que la LOS detoxificada (a través de la mutación del msbB) sea fácilmente exportada a la superficie bacteriana (lo cual sucede cuando la célula está desprovista de polisacárido capsular). Esto permite que la LOS esté presente en vacunas generadas a partir de la cepa en una forma no tóxica, al tiempo que retiene las ventajas de tener la LOS expuesta al sistema inmunológico (por ejemplo reteniéndola como un antígeno protector, o reteniendo su actividad adyuvante – ver la página 12 líneas 3-9).
- La importancia de este avance también ha sido publicada por otros investigadores. Ver por ejemplo el documento adjunto Post et al., Infection and Immunity 2003 71:647. En el Resumen, se destaca la importancia de que el *N. meningitidis* esté libre de polisacárido capsular

12

para que el LOS msbB(-) sea exportado a la membrana bacteriana externa (necesario para la eventual incorporación en vesículas).

- Además, la Solicitante en efecto ha demostrado que las mutaciones gemelas pueden proporcionar vesículas que están detoxificadas. Ver, para el caso, el Ejemplo 11 de la solicitud de patente WO 2004/014417 de la solicitante en donde las vesículas CPS(-)msbB(-) que contienen elevados niveles de antígeno LOS pasaron la prueba de pirogenicidad en conejos en tanto que las vesículas no mutadas no lo hicieron.
- Como resultado de este avance, niveles altos de antígeno bactericida del LOS (usualmente tóxico) se pueden incluir en las vesículas dando lugar al surgimiento de elevados títulos de anticuerpos bactericidas. En la página 36 de WO 2004/014417 se confirma que la extracción de las vesículas con solamente DOC al 0,1% (detergente de desoxicolato) significa que una cantidad mucho mayor de LOS se retiene en la superficie de la vesícula de lo que normalmente se removería con un tratamiento con DOC al 0,5%.
- Tener LOS presente en cantidades mayores se traduce en que éste se convierte en un antígeno bactericida mucho mejor en las vesículas – ver la tabla de la página 36 – el título de anticuerpos bactericidas GMT es mucho más alto en vesículas extraídas en DOC al 0,1% comparado con DOC al 0,5%, y como ya hemos visto en el Ejemplo 11, la extracción al 0,1% ahora resulta posible desde la perspectiva de la toxicidad dada la presente invención.

10. Consideramos que con las correcciones efectuadas, el capítulo de reivindicaciones que se acompaña resuelve las objeciones planteadas por el señor Examinador. Mi representada ha mantenido un alcance justo de la invención en relación con las características esenciales de la presente invención: La regulación hacia abajo del gen msbB y la eliminación del polisacárido capsular. El solicitante cree firmemente que esto es justo porque la persona medianamente versada en la materia técnica está en posición de darse cuenta de los beneficios de la presente invención a lo largo de su alcance, y por ello resulta justo que este alcance sea claramente



argumentado en una reivindicación en una forma que pueda ser llevada a la práctica.

Le solicito se sirva agregar este escrito y su anexo al expediente y conceder el privilegio solicitado.

De Usted Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU

T.P. No 2.978 del C.S.J.

1

REIVINDICACIONES

1. Una cepa modificada de *Neisseria meningitidis* caracterizada porque la mencionada cepa se puede obtener mediante el empleo de los siguientes procesos:
 - a) un proceso de detoxificación de la porción de lípido A de LPS dentro de la cepa, que comprende las etapas de identificar un gen msbB involucrado en convertir en tóxica la porción de lípido A de LPS, y modificar genéticamente la cepa para reducir o desactivar la expresión del mencionado gen; y
 - b) un proceso de modificación genética de la cepa de modo que la misma esté libre de polisacárido capsular.
2. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de la reivindicación 1, en donde el gen msbB tiene una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 81.
3. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de la reivindicación 1 o 2, en donde el gen msbB se regula hacia abajo a través de mutación puntual o delección.
4. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de la reivindicación 1 o 2, en donde parte o todo el marco abierto de lectura o promotor del msbB se elimina.
5. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de las reivindicaciones 1-4, en donde un gen que codifica la biosíntesis o exportación del polisacárido capsular es inactivado haciendo mutar la región de control o la región de codificación del mencionado gen.
6. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de las reivindicaciones 1-4, en donde un gen que codifica la biosíntesis o exportación del polisacárido capsular es regulado hacia abajo a través de mutación puntual o delección.
7. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de las reivindicaciones 1-6, en donde en el proceso b) uno o más genes son regulados hacia abajo de una lista compuesta por: galE, siaA, siaB, siaC, siaD, ctrA, ctrB, ctrC, y ctrD.

- 
8. La cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de las reivindicaciones 1-7 que es una cepa del serogrupo B.
 9. Una preparación de vesícula no tóxica obtenida por ingeniería genética hecha de la cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de las reivindicaciones 1-8.
 10. Una vacuna que comprende la preparación de vesícula obtenida por ingeniería genética de la reivindicación 9, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
 11. La vacuna de la reivindicación 10 que además comprende uno o más polisacáridos capsulares de meningococo simples o conjugados seleccionados de los serotipos A, C, Y o W.
 12. La vacuna de la reivindicación 10 que además comprende un polisacárido capsular conjugado de *H. influenzae* b, y uno o más polisacáridos capsulares de neumococo simples o conjugados.
 13. La vacuna de las reivindicaciones 10-12 que además comprende un adyuvante.
 14. La vacuna de la reivindicación 13, en donde el adyuvante es: una sal de aluminio, gel de hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, una sal de calcio, carbonato de calcio, una sal de hierro, una sal de zinc, una suspensión insoluble de tirosina acilada, o azúcares acilados, polisacáridos derivados catiónica o aniónicamente, o polifosfazenos, un sistema adyuvante Th1, lípido A monofosforilado (MPL), lípido A 3-de-O-acilado monofosforilado (3D-MPL), una combinación de MPL junto con una sal de aluminio, una combinación de 3D-MPL junto con una sal de aluminio, una combinación de un MPL y un derivado de la saponina, una combinación de QS21 y 3D-MPL, una combinación de QS21 y 3D-MPL en donde el QS21 es extinguido con colesterol, QS21 y 3D-MPL y tocoferol en una emulsión de aceite en agua, una saponina, QS21, una emulsión de aceite en agua y tocoferol, o CpG no metilado que contiene oligonucleótidos.
 15. Un método para hacer una vacuna contra *Neisseria meningitidis* que comprende el paso de generar la mencionada vacuna a partir de la cepa modificada de *Neisseria meningitidis* de las reivindicaciones 1-8.