

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 04-056261 -00008-0000

FECHA DE SOLICITUD: 2007-10-26 NUECREACION
LUGAR DE SOLICITUD: LUGAR 379 FASE NACIONAL II
FORMA DE SOLICITUD: SOLICITUD DE PATENTE 2

Señor

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

E. _____ S. _____ D. _____

Re: **P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional PCT
para "UNA BIOMASA EN PARTÍCULAS DE EMBRIÓN AVIAR
PARA LA PRODUCCIÓN DE ANTÍGENOS DE VIRUS".-Clase C12N
5/06.-Expediente número 04-056.261.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 26 de Octubre de 2007.
2. Atentamente ruego a usted concederme un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto antes mencionado, cuyo termino vence el próximo **24 de Enero de 2008.**
3. Anexo acompaño recibo número 08-2,870 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de los derechos que dicho plazo causa.
4. Ruego a usted tomar atenta nota de lo anterior y proceder de conformidad.

Señor Superintendente,

ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

80
80

No 04-056261-00008-0000

Dep 2020 NUECREACION
379 FASENACIONALII
Folios 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 2,870
FECHA : ENERO 10 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	2808785	10/01/2008	7,397,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	75,000.00
TOTAL :			\$ 75,000.00

SON: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-056261-00009-0000

Fecha 2007-03-05 16:05:34 Dep 2020 NUECREACIONE
Tipo 11 PATENTACION Ley 379 FASENACIONALII
Asunto 50 INVENTAR Q.E. Industria

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "UNA BIOMASA EN PARTÍCULAS DE EMBRIÓN AVIAR PARA
LA PRODUCCIÓN DE ANTÍGENOS DE VIRUS".-Clase C12N 5/06.-
Expediente número 04-056.261.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 26 de Octubre de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 21 de Enero de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1976, en relación con la claridad de las reivindicaciones y los requisitos de Novedad y Nivel Inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. Claridad de las Reivindicaciones:

En primer lugar, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico que "la reivindicación 1 se refiere a una biomasa caracterizada por su tamaño de partícula o por el uso que se la va a dar (producción de virus), pero no indica las características técnicas que debe poseer dicha biomasa para que sea apta para el cultivo de virus. De la lectura de la descripción se encuentra que el tamaño de partícula no es la única condición que debe presentar la biomasa para ser apta para el cultivo", resaltando entonces que tales aspectos adicionales deben ser incluidos dentro de dicha reivindicación.

De otra parte, dentro del Concepto Técnico No. 1976 se establece que la reivindicación 7 "en la etapa c) indica que se efectúa una oxigenación a una temperatura elevada", lo que resulta vago y especulativo, pues una temperatura elevada puede comprender temperaturas muy distantes", por lo que debe definirse un rango de temperatura para dicha etapa.

Sobre este particular, me permito manifestar al señor Examinador que con el fin de dar respuesta a las objeciones anteriormente mencionadas, se han realizado las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

(i) En primer lugar, se ha modificado la reivindicación 1 mediante la inclusión de la expresión "reducidas mecánicamente hasta", con el fin de caracterizar aún más a las partículas de embrión aviar que conforman la biomasa reclamada, siendo ésta una particularidad muy importante dentro del contexto de la presente invención, que permite definir y diferenciar de mejor forma al objeto reivindicado de las enseñanzas del estado de la técnica. El sustento para esta modificación se encuentra en la página 3, líneas 22 a 25, del texto de la descripción. En el mismo sentido, se ha incluido la frase "las cuales han sido reducidas mecánicamente hasta" en la etapa a) de las reivindicaciones 7 y 15, con el fin de aclarar también esta importante característica dentro de las reivindicaciones de proceso y mantener la coherencia con lo ahora definido para la reivindicación 1;

(ii) De igual forma, en la reivindicación 1 se ha reemplazado la expresión "un tamaño de partícula de aproximadamente 0,5 mm a 10,0 mm" por la nueva expresión "un tamaño de partícula por encima de 1,0 mm hasta aproximadamente 10,0 mm", con el fin de limitar aún más la característica del tamaño de partícula y evitar cualquier superposición con las enseñanzas reveladas en el estado de la técnica. Esta modificación tiene pleno sustento en el rango de tamaño presentado originalmente a lo largo del capítulo descriptivo y la misma ha sido realizada en la etapa a) de las reivindicaciones 7 y 15;

(iii) Al final de la misma reivindicación 1, se ha reemplazado la expresión "en el cual dichas partículas son infectadas con un virus" por la expresión "en el cual dichas partículas son infectadas con un antígeno capaz de reproducirse en células embrionarias aviares", tal como ha sido expuesto en la página 4, líneas 8 y 9, de la descripción de la presente solicitud. De conformidad con

esta modificación, se ha reemplazado la palabra "virus" por la palabra "antígeno" cuando se va a definir dicha característica en las reivindicaciones 4, 5, 6, 7 (preámbulo y etapas a y c), 12, 13, 15 (etapa a), 16 y 17, con el fin de proporcionar mayor claridad y coherencia al capítulo reivindicatorio;

(iv) Se ha reemplazado la expresión "de aproximadamente 1,0 mm a 3,0 mm" por la nueva expresión "por encima de 1,0 mm a aproximadamente 3,0 mm" en las reivindicaciones 2, 8 y 19, de conformidad con las modificaciones anteriormente expuestas en cuanto al rango de tamaños para las partículas que conforman la biomasa reclamada. Esta modificación encuentra pleno sustento en la descripción detallada de la invención;

(v) Se ha definido el rango de temperatura para las reivindicaciones 7 y 15 mediante la inclusión de la expresión "de aproximadamente 32,2°C a 43,3°C (90°F a 110°F)" a continuación de la frase "a una temperatura elevada", tal como fue solicitado por el señor Examinador. El sustento para esta modificación se encuentra en la línea 4 de la página 5 de la descripción;

(vi) Se ha eliminado la expresión "de virus" en el encabezado de la reivindicación 15, de forma tal que ahora se lee "Un método para la preparación de una vacuna que comprende" en lugar de "Un método para la preparación de una vacuna **de virus** que comprende"; y

(vii) Finalmente, se ha reemplazado la expresión errónea "virus de enteritis, virus de hepatitis y virus de *Chlamydia*" al final de las reivindicaciones 12 y 16, por la expresión correcta "virus de enteritis hemorrágica, virus de hepatitis, *Haemophilus Paragallinarum*, pneumovirus y *Chlamydia Psittaci*". El sustento para esta modificación se encuentra en las líneas 9 a 17 de la página 4 de la descripción.

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar que teniendo en cuenta que en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado se han aclarado y corregido no solo las expresiones objetadas por el señor Examinador, sino que también se han realizado cambios que permiten una mejor comprensión del mismo, se entienden **superadas las objeciones de claridad de las Reivindicaciones** realizadas por el señor Examinador.

84
84

Finalmente, me permito manifestar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en mención **no amplían de manera alguna el alcance de la invención**, toda vez que tal como se mencionó en el párrafo anterior, dichas modificaciones corresponden a la mayor definición de ciertas características y expresiones, lo que evidentemente corresponde a una restricción de la materia objeto de la solicitud bajo estudio respecto a la forma como se encuentra actualmente presentada.

4. Antecedentes de la Invención:

En el estado de la técnica se reconoce que los métodos convencionales para la producción de antígenos de virus incluyen la producción *in ovo*, es decir, la producción dentro de un huevo embrionado infectado; o la producción de cultivo celular, es decir, células primarias o una línea celular que ha sido infectada.

Por un lado, los métodos *in ovo* típicos para la producción de antígeno involucran muchas etapas que son difíciles de automatizar y demandan un intenso trabajo, consumen mucho tiempo y están expuestas a contaminación. Por otra parte, la producción de cultivo celular implica el uso de células individuales y agregados celulares que son tan pequeños como es posible, lo que requiere que el tejido sea desintegrado o disociado mecánicamente o enzimáticamente hasta el máximo grado. Este tratamiento puede conducir al deterioro de muchas células que puede dar como resultado un alto grado de contaminación de proteínas celulares que son difíciles de separar del producto deseado.

En el estado de la técnica se describen métodos para la producción de antígeno de virus de encefalitis originado en garrapata, documento US 5,391,433, y vacuna de virus de gripe, documento US 5,698,433, en los que se emplean agregados de células de embrión aviar que tienen un diámetro mayor a 100 μm y menor de 1000 μm y que requieren de una etapa de digestión enzimática.

En términos generales, se puede afirmar que los métodos convencionales para producir un antígeno de virus incluyen la producción en un huevo embrionado infectado tal como un huevo de gallina, la producción en un cultivo de células primarias que han sido infectadas o sobre una línea celular infectada o la producción utilizando agregados celulares de embrión aviar de dimensiones micrométricas. Todos estos métodos involucran múltiples etapas y/o escisión

enzimática y técnicas de separación tales como centrifugación, sedimentación o similares.

Sorprendentemente, el solicitante de la presente invención ha determinado que una biomasa que comprende partículas de embrión aviar que tienen un tamaño de partícula por encima de 1,0 mm hasta aproximadamente 10,0 mm, preferiblemente por encima de 1,0 mm hasta 3,0 mm, en la cual dichas partículas son infectadas con un virus y son obtenidas por métodos de reducción de tamaño mecánicos, puede ser utilizada para producir efectiva y eficientemente un antígeno de virus, al mismo tiempo que elimina las desventajas de la producción de antígeno *in ovo* y de la producción de antígeno utilizando células individuales, líneas celulares o agregados celulares de dimensiones micrométricas.

De conformidad con lo anterior, la presente solicitud surge como una alternativa novedosa e inventiva en el esfuerzo por proporcionar materiales adecuados para la producción de antígenos de virus, mediante una biomasa compuesta por partículas de gran tamaño y que son regularmente uniformes gracias a la reducción de su tamaño por medios mecánicos, toda vez que tal como se desprende de las enseñanzas consignadas en la memoria descriptiva de la misma, se ha constatado que una biomasa con las características ahora reveladas y reivindicadas por el solicitante, es efectiva en la producción de antígenos *in ovo* y supera las desventajas que presentaban los métodos convencionales de producción de antígenos de virus.

5. **Novedad y Nivel Inventivo:**

Ahora bien, en su Concepto Técnico No. 1976, el señor Examinador manifiesta que la presente solicitud carece de novedad y nivel inventivo con base en las enseñanzas de los documentos US 5,391,491 (D1) y US 5,698,433 (D2), porque:

- (i) "Los documentos D1 y D2 revelan métodos para la obtención de biomasa viral empleando embriones aviares. Así que **el concepto general de la presente invención fue anticipado** por dichas anterioridades y no es posible determinar si la presente invención pueda llegar a representar un aporte significativo a la técnica" (resaltado fuera de texto); y

(ii) "Es por ello que debe restringirse la reclamación a aquellos objetos que presentan elementos característicos no presentes en el estado del arte y sobretodo a los cuales se les pueda establecer un efecto técnico (sustento experimental) que represente un salto cualitativo en la formulación de la regla técnica".

Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, y de demostrar que la presente solicitud sí posee la novedad y la altura inventiva requeridas frente al estado de la técnica citado (D1 y D2), 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 había sido enseñada previamente en forma idéntica a como ha sido ahora reclamada y no puede ser considerada como obvia para una persona versada en la materia que tomara como punto de partida las enseñanzas de dichas referencias.

En primer lugar, vale la pena resaltar que el señor Examinador ha objetado las reivindicaciones 1 a 7 y sus dependientes por carecer de novedad frente a las patentes US No. 5,391,491 (D1) y US 5,698,433 (D2), sin señalar en forma directa cuales son los apartes de los documentos citados en donde se encuentran explícitamente **todas y cada una de las características técnicas del producto y el proceso reivindicados.**

No obstante lo anterior, y con el fin de diferenciar aún más el objeto de la presente invención de las enseñanzas del estado de la técnica, me permito manifestar nuevamente a este Despacho que la reivindicación 1 ha sido modificada para ser dirigida a una biomasa para la producción de antígeno que comprende partículas de embrión aviar reducidas mecánicamente en tamaño por encima de 1.0mm hasta 10.0 mm que han sido infectadas con un antígeno. Ni el documento D1, ni el documento D2, revelan una biomasa de embriones aviares mecánicamente rotos que tienen un tamaño de por encima de 1.0 mm hasta 10.0 mm que hayan sido infectados con un antígeno. En el mismo sentido, se realizaron modificaciones equivalentes a las anteriormente expuestas para la reivindicación 1 en las reivindicaciones de proceso 7 y 15.

Sobre este particular, es necesario dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que **en ninguno de los documentos citados se revela una biomasa con un tamaño de partícula como el reclamado por el solicitante, esto es, por encima de 1,0 mm y hasta 10,0 mm**, en donde dichas partículas son

87
37

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

obtenidas por medios de reducción mecánica de tamaño, ya que por el contrario, lo que en dichas referencias se enseña es la digestión enzimática de las partículas para obtener tamaños de partícula mayores a 100 μm y menores a 1000 μm (columna 1, línea 66 a columna 2, línea 5 y Ejemplo 1 de D1), preferiblemente entre 400 μm y 700 μm (columna 4, líneas 36 a 41 de D2).

Por lo tanto, es completamente claro que tanto la reivindicación 1 y sus dependientes, como las reivindicaciones 7 y 15 y sus dependientes, son novedosas frente a las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que ninguna de estas referencias enseña, **de manera directa y sin ambigüedades, una biomasa constituida por partículas en un rango de tamaño de por encima de 1,0 mm hasta 10,0 mm, las cuales han sido mecánicamente escindidas e infectadas con un antígeno capaz de reproducirse en una célula embrionaria aviar, así como tampoco un método para la producción de un antígeno que incluya dicha biomasa.**

Ahora bien, en relación con el requisito de Nivel Inventivo, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, que permiten demostrar cómo una persona versada en la materia carecería de cualquier indicio o motivación a partir de los documentos citados que le permitiera llegar en forma obvia o evidente a la invención reclamada en la presente solicitud.

En este sentido, en opinión del solicitante, las reivindicaciones de la presente invención sí cumplen con el requisito de nivel inventivo frente a D1 como se señala a continuación. En este sentido, la revelación de la presente solicitud explica que los métodos convencionalmente conocidos en el estado de la técnica de cultivo celular para la producción de antígenos de vacuna sufren de las desventajas de incluir muchas etapas que son difíciles de automatizar, demandan un intenso trabajo, consumen mucho tiempo y están expuestas a contaminación (ver página 1, líneas 8 a 11 de la descripción de la presente solicitud).

La descripción de la presente invención también identifica la producción de agregados celulares que deben ser tan pequeños como sea posible y que se someten a disociación enzimática, siendo estas etapas que pueden llevar a consecuencias indeseables, tales como el deterioro de muchas células que puede dar como resultado un alto grado de contaminación (Página 1, líneas 14 a 16).

La presente solicitud proporciona soluciones a estos problemas, al brindar biomazas mejoradas de partículas de embrión aviar que tienen un rango de tamaño de partícula, por ejemplo, de por encima 1.0 mm hasta 10.0 mm o por encima de 1.0 mm hasta 3.0 mm, y la cual ha sido producida por medio de procedimientos simplificados que, por ejemplo, no exigen la digestión enzimática de los embriones.

En contraste a la presente solicitud, **D1 enseña explícitamente que las biomazas que eliminan las desventajas del estado de la técnica** conocido en ese momento **tienen diámetros de "entre 100 μ m y 1.000 μ m"** (ver D1 en la columna 1, líneas 62-63). Adicionalmente, D1 también enseña que "Se ha probado que **se necesita sustancialmente más virus para infectar agregados celulares... más grandes de 1000 μ m con el fin de producir cantidades iguales de virus/antígeno de virus**" (ver la columna 2, líneas 34-37 del documento D1). Más aún, **contrario a las enseñanzas de la presente solicitud**, D1 enseña que los agregados celulares **deberían derivarse a partir de tejido que es tratado enzimáticamente** (ver la columna 1, línea 67 a columna 2, línea 5 y el Ejemplo 1, columna 3, líneas 49-52 del documento D1).

Es claro entonces, que **D1 enseña explícitamente que las partículas de embrión aviar más grandes de 1.0 mm corresponden a sustratos inferiores para la producción de antígenos y que la preparación del tejido debería incluir una etapa de tratamiento enzimático.** Por lo tanto, **después de la lectura de D1, no existiría motivación** para que una persona versada en la materia pensara en utilizar **partículas de embrión aviar de por encima de 1.0 mm hasta 10.0 mm como sustrato para producir un antígeno en donde la masa celular se derive de un proceso que no exija un tratamiento enzimático.** En consecuencia, las reivindicaciones de la presente invención sí cumplen con el requisito de nivel inventivo frente a D1.

De otra parte, la patente US 5,698,433 (D2) de Kistner *et al.*, enseña un método para la producción de una vacuna en la cual utilizan una pluralidad de tipos celulares o agregados de cultivo CEC agitado **que son enseñados en la patente US 5,391,491 (D1)**. La principal diferencia entre el método de la patente '433 y la patente más reciente '491 **se basa en la adición de proteasa serina al método para la producción de virus de Influenza** para mejorar el rendimiento de la cepa de virus.

89
39

Sin embargo, el método de la referencia D2 hace uso de la biomasa del cultivo CEC agitado enseñada en el documento D1 **sin ninguna modificación a las características estructurales de los agregados celulares descritos en dicha referencia**. De lo anterior, para comprender completamente las diferencias de la biomasa reivindicada por el solicitante frente a la biomasa revelada en D2, se deben analizar las enseñanzas relevantes de D1.

En dicho documento, los cultivos agitados de agregados celulares son preparados a partir de partes de tejido cortadas de los embriones, digeridas con enzimas para reducir adicionalmente el tamaño de una manera no controlada y separadas por medio de un proceso de sedimentación hasta obtener una distribución de tamaño mayor de 100 μm y menor de 1000 μm (esto es, el rango es de más de 0.1 mm y menor de 1.0 mm). **Los titulares de dicho documento D1 enseñan expresamente que tamaños más pequeños de 100 μm y mayores 1000 μm son indeseados.**

En un fuerte contraste, la biomasa reivindicada por el solicitante de la presente invención comprende un tamaño de partícula mayor de 1.0 mm hasta 10.0 mm (reivindicación 1), preferiblemente por encima de 1.0 mm hasta 3.0 mm (reivindicación 2), que es alcanzado mediante la aplicación de métodos mecánicos de reducción del tamaño que convencionalmente aseguran que cada biomasa será producida con un tamaño de partícula homogenizado regularmente uniforme en todo el producto. Si bien el proceso mediante el cual se obtienen las partículas no confiere típicamente limitaciones estructurales a las partículas en sí mismas, el método de manufactura del solicitante, en oposición a la forma en la que se hacen los agregados celulares tanto de D1 como de D2, está relacionado **con un una opción que es claramente rechazada por parte del estado de la técnica.**

Ahora bien, dado que D2 describe una técnica de sedimentación, la persona versada en la materia comprendería que **los agregados celulares consisten en una mezcla de una gran variedad de tamaños celulares dentro del rango allí designado de entre 100 μm y 1000 μm** . Los agregados de biomasa cultivados enseñados por D2 contendrán, inevitablemente, un amplio rango de tamaños tal como la palabra "agregado" lo implica (por ejemplo, formado de unidades separadas reunidas dentro de una masa o todo; compuesto de un grupo denso de unidades separadas; etc.). El solicitante, por otra parte, **utiliza medios mecánicos de reducción del tamaño de partícula por medio de los cuales el resultado final es más controlable.**