



No. 11-177191- -00008-0000

Fecha: 2013-11-06 16:32:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 18

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Ider Agudelo
rlos A. Parra
Felipe Acosta
Andrés Rincón
Lidia Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Ana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N°. 11-177.191

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIONES
INMUNOGÉNICAS DE ANTÍGENOS DE STAPHYLOCOCCUS AUREUS
REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS."

Solicitante: WYETH LLC.

Nuestra Re.: P2011/000223

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

RESPUESTA AL OFICIO No. 11197, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 026

DE FECHA 02 DE JULIO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto tiene los siguientes cambios:

- las antiguas Reivindicaciones 6, 13, 16, 18, 20, 26-70 y 76-90 fueron eliminadas;
- la nueva Reivindicación 1 incluye los rangos de peso molecular de los polisacáridos capsulares tipo 5 y tipo 8, sustentado en la página 7 del Capítulo Descriptivo, y adicionalmente, incluye las características de las antiguas Reivindicaciones 6, 16 y 20;

- se incluye la nueva Reivindicación 4 que reclama los polisacáridos capsulares tipo 5 y tipo 8 conjugados con proteínas portadoras, sustentado en la página 8 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 5 corresponde a la antigua Reivindicación 3;
- en la nueva Reivindicación 9, correspondiente a la antigua Reivindicación 9, se incluye la SEQ ID NO. 130, sustentado en la página 66 del Capítulo Descriptivo;
- se reenumeran las antiguas Reivindicaciones 3, 19, 21, 22, 23, 24 y 71 a 75, como nuevas Reivindicaciones 5, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 a 26, respectivamente

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 76 a 90 reclama materia no patentable.

b- Considero superada la objeción, ya que las Reivindicaciones 76 a 90 se eliminaron del nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio, al igual que el Capítulo Descriptivo, carecen de concisión y establece los siguientes argumentos:

- los polipéptidos de la composición inmunogénica reclamada en las Reivindicaciones 1-4, 23-27, 43-46, 57-59, 71-72 deben estar definidos por su estructura completa, es decir, por su secuencia de aminoácidos y además deben estar identificados por su SEQ ID NO;
- los dominios de unión a fibrinógeno deben estar definidos por su estructura y se debe indicar la localización en la secuencias de unión (Reivindicaciones 5-8, 28-31, 47-50 y 54-56);
- las Reivindicaciones 9, 10, 11, 51-53 carecen de claridad, puesto que reclaman sustituciones de aminoácidos sin indicar la secuencia de aminoácidos donde se llevarán a cabo dichas modificaciones;
- las Reivindicaciones 12, 32 y 60 reclaman péptidos a partir de su forma de producción, lo cual es inadmisibles, ya que no se describen sus elementos esenciales;

- el uso de rangos para describir el peso molecular, así como el grado de O-acetilación de los polisacáridos capsulares carece de concisión, y no permite distinguir la invención del estado de la técnica (Reivindicaciones 13-22, 33-42, 61-70);
- el adyuvante y el portador farmacéuticamente aceptable de las Reivindicaciones 73 y 74 carece de concisión, ya que no se definen las proporciones y los elementos esenciales de la composición;
- Las Reivindicaciones 2, 26, 46 y 59 se encuentran redactadas en forma de reivindicaciones independientes, pero definen variaciones de la Reivindicación 1.

b. i) Para empezar, me permito respetuosamente llamar la atención de la Examinadora sobre la nueva Reivindicación 1, la cual ahora reclama:

Una composición inmunogénica que comprende:

- (a) un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína portadora;
- (b) un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína portadora; y
- (c) al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) aislado de *S. aureus*, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de aislado *S. aureus*, una proteína MntC aislada de *S. aureus*; en donde, el polisacárido capsular tipo 5 es un polisacárido capsular de alto peso molecular de entre 70 y 800 kDa y en donde, el polisacárido capsular tipo 8 es un polisacárido capsular de entre 70 a 700 kDa, en donde además el polisacárido capsular de tipo 5 está entre un 50 y un 100 % O-acetilado y el polisacárido capsular de tipo 8 está entre un 50 y un 100 % O-acetilado y en donde el ClfA o el polipéptido de ClfB es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB.

Así, la nueva Reivindicación 1 se ha modificado para incluir el polisacárido capsular del serotipo 5 (CP5) y el polisacárido capsular del serotipo 8 (CP8), al igual que el peso molecular de éstos, así como los porcentajes de O-acetilación para cada uno de éstos y la característica en la que los polipéptidos ClfA o ClfB son fragmentos de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB. Es decir, la nueva Reivindicación 1 contiene características esenciales de la composición de la presente invención, a saber, el Polisacárido capsular tipo 5 aislado de *S.*

aureus de alto peso molecular, el polisacárido capsular tipo 8 aislado de *S. aureus* de alto peso molecular y al menos un polipéptido seleccionado de (ClfA), (ClfB), MntC, en donde el polipéptido ClfA o ClfB son fragmentos de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB.

Sin lugar a equívocos, la presente invención está dirigida a composiciones que deben tener las características particulares mencionadas, y no busca reclamar cada uno de los polisacáridos o péptidos de la composición por separado, sino la combinación de éstos. Así las cosas, incluir características particulares adicionales de los componentes de la composición de la invención, correspondería a una limitación injustificada del derecho del Solicitante a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado.

En cuanto a las sustituciones que se pueden encontrar en el dominio de unión a fibrinógeno ClfA, la nueva Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 9) reclama los aminoácidos y las posiciones específicas en las cuales se llevan a cabo las sustituciones. Adicionalmente, la nueva Reivindicación 10 (antigua Reivindicación 12) reclama específicamente que la Tyr 338 es sustituida por Ala. Así las cosas, es claro sobre qué aminoácidos y en qué posiciones se llevan a cabo las sustituciones en los péptidos usados en la presente invención.

En lo relacionado con los rangos de peso molecular y el grado de O-acetilación de los polisacáridos capsulares de la presente invención, éstas son características esenciales que deben cumplir los polisacáridos incluidos en las composiciones de la invención para encontrarse dentro del alcance de ésta. Como mencioné anteriormente, la presente invención no se dirige a reclamar polipéptidos y polisacáridos capsulares independientes con estructuras específicas, sino a la composición que cumple con ciertas características particulares reivindicadas, dentro de las que se incluye el peso molecular y el grado de O-acetilación de los polisacáridos capsulares. Es más, la Examinadora utiliza estas dos características para comparar la presente invención con el arte previo y hacer su análisis de novedad y nivel inventivo, lo que es una muestra de que dichas características son claras y completamente comparables con el estado de la técnica.

Adicionalmente, en cuanto al adyuvante y al portador farmacéuticamente aceptable, llamo la atención sobre el derecho que tiene el inventor de reclamar protección sobre la totalidad de un, concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente las modalidades preferidas o específicamente

ejemplificadas en la solicitud. Incluir adyuvantes y posibles vehículos farmacéuticamente aceptables específicos, solamente restringiría el derecho del solicitante a reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, ya que la patentabilidad de la presente invención, se encuentra en la novedad y el nivel inventivo de la combinación inmunogénica *per se*. Adicionalmente, como la Examinadora debe saberlo, las reivindicaciones no deben reclamar los elementos que no son esenciales de la invención, y por el contrario, debe reclamar solamente las características esenciales que hacen a la invención distinguible del estado de la técnica. En este sentido, es claro que la novedad y el nivel inventivo de las combinaciones inmunogénicas reclamadas, reside en la presencia de la combinación un polisacárido capsular de *S. aureus* tipo 5 y un polisacárido capsular de *S. aureus* tipo 8, de alto peso molecular, entre 70 y 800 kDa, conjugados con una proteína portadora, y un grado de O-acetilación entre el 50 y 100% para cada uno de los mencionados polisacáridos capsulares y adicionalmente, al menos uno de los polipéptidos seleccionados del grupo que consiste en un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) aislado de *S. aureus*, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) aislado de *S. aureus*, o una proteína MntC aislada de *S. aureus*, en donde el polipéptido ClfA o el polipéptido de ClfB es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB. la cual es novedosa e inventiva.

En relación con las antiguas Reivindicaciones 32 y 60, éstas fueron eliminadas del capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Finalmente, me permito mencionar que las divulgaciones del Capítulo Descriptivo son suficientes para que cualquier persona medianamente versada en el arte pueda comprender el alcance y reproducir la presente invención. Por ejemplo, la Figura 4 muestra las estructuras de los polisacáridos CP5 y CP8 que pueden ser empleados en las composiciones inmunogénicas de la presente invención. Adicionalmente, tanto el Capítulo Descriptivo como las Figuras 1, 8A-8E, 10E y 10A-12, definen los conceptos necesarios para entender la presente invención, como el término polisacáridos capsulares tipo 5 y tipo 8, y los componentes polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) aislado de *S. aureus*, polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) aislado de *S. aureus*, o una proteína MntC aislada de *S. aureus*.

En conclusión, tanto el Capítulo Reivindicatorio como el Capítulo Descriptivo aportan los elementos necesarios para que una persona medianamente versada en el arte tenga la capacidad de comprender el alcance de la composición inmunogénica de la presente invención y eventualmente reproducirla, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y el Instructivo de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

4. a- La Examinadora señala que la patente WO2007/113222 (D1) afecta la novedad de la Reivindicación 1 de la presente invención.

La Examinadora argumenta que la Reivindicación 1 reclama una composición inmunogénica que comprende al menos tres componentes que se seleccionan del grupo que consiste en: un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, una proteína de MntC de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislada, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína portadora, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína portador. La Examinadora establece que las características esenciales de la composición ya habían sido divulgadas por D1, ya que dicho documento se refiere a una composición farmacéutica con polisacáridos capsulares de *S. aureus* tipo 5 y 8 de peso entre 75 y 400KDa y con un grado de O-acetilación de 30 a 100%, que pueden estar conjugados con al menos una proteína transportadora, y al menos dos proteínas seleccionadas del grupo de proteínas extracelulares, que incluye a ClfA, ClfB y MntC. De lo anterior, la Examinadora concluye que la Reivindicación 1 carece de novedad y que las Reivindicaciones 2-7, 12-30, 32-49 y 54-75 no mencionan características que hagan nueva la composición de la Reivindicación 1.

b- En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención sobre la nueva Reivindicación 1, que está dirigida a composiciones inmunogénicas que comprende:

- (a) un polisacárido capsular aislado de *S. aureus* de tipo 5 conjugado con una proteína portadora;
- (b) un polisacárido capsular aislado de *S. aureus* de tipo 8 conjugado con una proteína portadora; y
- (c) al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) aislado de *S. aureus*, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) aislado de *S. aureus*, una proteína MntC aislada de *S. aureus*; en donde, el polisacárido capsular tipo 5 es un polisacárido capsular de alto peso molecular de entre 70 y 800 kDa y en donde, el polisacárido capsular tipo 8 es un polisacárido capsular de entre 70 a 700 kDa;

en donde además el polisacárido capsular de tipo 5 está entre un 50 y un 100 % O-acetilado y el polisacárido capsular de tipo 8 está entre un 50 y un 100 % O-acetilado, y en donde el polipéptido ClfA o el polipéptido de ClfB es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB.

En cuanto al arte previo citado, me permito señalar que D1 divulga una composición inmunogénica que comprende polipéptidos y polisacáridos aislados de *Staphylococcus aureus*, D1 describe un gran número de polipéptidos derivados de *S. aureus*, dentro de los que se encuentra EbhA, Ebh, EbpS, EFB, entre otros. Adicionalmente, en el Ejemplo 14 de D1 se ilustran 16 grupos que fueron evaluados en ratas, y a partir de los resultados obtenidos en el ensayo de colonización nasal, D1 muestra en su Tabla 20, la clasificación de los 7 mejores antígenos en los modelos evaluados. En dicha tabla no se divulgan las proteínas ClfA, ClfB o MntC. Así las cosas, D1 no describe composiciones específicas con las características esenciales como las de la presente invención.

Por tanto, en este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² Así las cosas, no existen composiciones inmunogénicas en D1 que presenten las mismas características esenciales de las reclamadas en la presente invención, es decir, los polisacáridos capsulares de **alto peso molecular** conjugados con proteínas portadoras y con grados de O-acetilación establecidos, junto con al menos un polipéptido seleccionado de ClfA, ClfB y MntC aislados de *S. aureus*, en donde el polipéptido ClfA o el polipéptido de ClfB es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB, por lo que la presente invención es novedosa sobre D1.

5. a- La Examinadora señala que D1 y el artículo "A novel variant of the immunoglobulin fold in Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*: cristal structure of a fibrinogen-binding MSCRAMM clumping factor A"³ (D2) afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 8 a 11, 31, 50 a 53. La Examinadora señala que la Reivindicación 8 reclama una composición inmunogénica en la que el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA se une a fibrinógeno con el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA nativo. La Examinadora establece que D1 se considera el documento más cercano a la invención definida, porque divulga una composición inmunogénica que comprende al menos dos proteínas dentro de las que se incluye ClfA. La Examinadora

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

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

³ Deivanayagam C et al: "A novel variant of the immunoglobulin fold in surface adhesins of *Staphylococcus aureus*: Crystal structure of the fibrinogen-binding MSCRAMM, clumping factor A" EMBO Journal, vol. 21, no. 24, 16 December 2002.

argumenta que la diferencia entre la Reivindicación 8 de la presente invención y la composición de D1, es que D1 no define que la proteína ClfA se une a fibrinógeno nivel reducido. De esta forma, la Examinadora establece que el problema técnico a resolver es cómo modificar D1 para obtener una proteína ClfA unida a un fibrinógeno a un nivel reducido. Sin embargo, D2 divulgó previamente una proteína ClfA con una afinidad de unión a fibrinógeno reducida o casi nula. D2 se refiere a una variante de proteína ClfA de *S. aureus* que está mutada en las posiciones Tyr256, Pro336, Tyr338 y Lys389 que le confieren unión a fibrinógeno a un nivel reducido. Adicionalmente, la Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo no incluye resultados comparativos entre la proteína ClfA unida a fibrinógeno en un nivel reducido, comparada con la proteína ClfA nativa que soporten la existencia de un efecto sorprendente o inesperado.

La Examinadora concluye que la persona medianamente versada en el arte incluiría las características de D2 en las composiciones de D1 para llegar a la Reivindicación 8 de la presente invención, por lo tanto la Reivindicación 8 se considera obvia.

b- En respuesta a lo anterior, me permito señalar que la nueva Reivindicación 1 reclama particularmente una composición inmunogénica que comprende un polisacárido capsular de *S. aureus* asilado tipo 5 (PC5), conjugado con una proteína portadora, un polisacárido capsular de *S. aureus* tipo 8 (PC8) con una proteína portadora y al menos un componente seleccionado de los polipéptidos ClfA, ClfB y MntC aislados de *S. aureus*, en donde el PC5 tiene un peso molecular de entre 70 y 800 kDa y PC8 tiene un peso molecular de entre 70 a 700 kDa, con una O-acetilación entre 50 y 100%. Es decir, la presente invención se refiere a métodos para alterar las condiciones con el fin de **producir polisacáridos de pesos moleculares seleccionados**, en particular los polisacáridos de alto peso molecular (HMW). Los HMW fueron conjugados y probados para mostrar la actividad funcional de los anticuerpos producidos por la vacunación con dichos conjugados.

El intervalo de peso molecular reivindicado del 70 a 800 kDa (o 700 kDa) tiene fundamento en la combinación de los dos grupos de polisacáridos de alto peso molecular, que se diferencian por la forma en la que fueron producidos, pero ambos grupos proporcionan el efecto ventajoso que se muestra más adelante. El primer grupo de polisacáridos capsulares de alto peso molecular oscila entre 70 y 150 kDa (página 119), lo cual se basa en los datos que se muestran en la Tabla 6 (87-108 kDa para CP8 y 63-142 kDa para CP5), al igual que la Tabla 8 (92-119 kDa para CP5) y la Tabla 9 (87-113 kDa para CP8) ⁴. El segundo grupo de polisacáridos capsulares de alto peso molecular

⁴ Ver página 127 del Capítulo Descriptivo.

tiene un rango de 132,7 a 800,1 kDa por otro método utilizado para la preparación de los polisacáridos de la cápsula de acuerdo con la Tabla 4⁵.

En cuanto al arte previo, D1 describe una serie de composiciones inmunogénicas que comprenden polisacáridos y polipéptidos aislados de *S. aureus* a nivel general, y adicionalmente enseña los 7 antígenos que presentaron mejor respuesta en el modelo evaluado, dentro de los que se encuentran HarA, IsaA, Sbi, SdrC, Alt-glucos, MRPII y Ebh.

Por otro lado, D2 se refiere a la estructura cristalina del segmento mínimo de unión a ligando de los *Staphylococcus aureus* MSCRAMM, factor de aglutinación A. Adicionalmente, D2 establece que la sustitución de los residuos Tyr256, Pro336, Lys389 y Tyr338 en el factor de aglutinación, que se propuso para ponerse en contacto con los residuos terminales 408AGDV411 de la cadena γ , dio lugar a proteínas con ninguna afinidad o afinidad marcadamente reducida para el fibrinógeno

En este punto me permito resaltar que una de las características más importantes de la presente invención es que los polisacáridos capsulares tipo 5 y tipo 8 son de alto peso molecular, lo cual no fue contemplado en el análisis de la Examinadora. De acuerdo con lo anterior, no existen motivaciones en D1 y D2 que lleven a las combinaciones inmunogénicas de la presente invención, ni mucho menos que muestren que los polisacáridos capsulares de alto peso molecular proporcionan resultados superiores a los obtenidos con los polisacáridos de bajo peso molecular y que la combinación específica de los antígenos, tal y como lo reclama la Reivindicación 1 de la presente invención permitiría mejorar la inmunogenicidad sin interferencia entre los antígenos. Más aún, a partir de las enseñanzas del arte previo, la persona medianamente versada en la materia estaría sesgada y obtendría composiciones diferentes a las de la presente invención, por ejemplo usaría los antígenos que mostraron mejor respuesta de D1 y descartaría antígenos como ClfA, ClfB y MntC debido a que existen antígenos con mejores respuestas, a diferencia de lo reclamado específicamente en la presente invención.

ii) Finalmente, me permito llamar la atención de la Examinadora sobre los resultados de la actividad opsónica de anticuerpos de ratón, que se induce frente a conjugados de CP5 de alto y bajo peso molecular. Los resultados mostraron que había una tendencia observada de los conjugados de alto peso molecular a provocar anticuerpos opsónicos de **títulos más altos**, tal y como se muestra en la Tabla 20 a continuación:

⁵ Ver páginas 113 y 114 del Capítulo Descriptivo.

Antígeno: 1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (25 kDa)		Antígeno: 1 µg de CP5-CRM ₁₉₇ (300 kDa)	
título de OPA sem 0	título de OPA sem 8	título de OPA sem 0	título de OPA sem 8
< 100	400	< 100	6.400
< 100	< 100	< 100	800
< 100	400	< 100	3.200
< 100	3.200	< 100	3.200
< 100	< 100	< 100	3.200

De la misma forma, el Ejemplo 28 de la presente invención muestra que los conjugados de polisacárido capsulares que comprenden polisacáridos capsulares de alto peso molecular muestran una **inmunogenicidad aumentada en comparación con los conjugados que comprenden polisacáridos de bajo peso molecular**. Se observó una actividad aumentada para la vacuna de HMW, en comparación con la formulación de LMW, que se demuestra por un **aumento de 10 veces** en los títulos de anticuerpos de la vacuna HMN en comparación con la vacuna LMW. Adicionalmente, la tasa de sujetos que responde a la actividad opsonofagocítica (OPA) para los primates no humanos NHP que recibieron la vacuna de HMW también fue más alta (80% en comparación con un 40%), lo anterior se evidencia en la siguiente tabla (Tabla 24).

	CP5-CRM ₁₉₇ dosis nivel (mcg) por animal	Media geométrica de PD1*	Tasa de sujetos que responden a OPA (%)±
HMW (125 kDa)	20	32	80
	2	21	80
LMW (25 kDa)	20	3	40
	2	8	40

Teniendo en cuenta lo anterior, las composiciones inmunogénicas de la presente invención, la cuales contienen polisacáridos de alto peso molecular, muestran resultados superiores y sorprendentes frente a las composiciones inmunogénicas que tienen polisacáridos de bajo peso molecular.

Adicionalmente, los Ejemplos 9B, 29 y 32 muestran que la combinación de conjugados y ClfA en una formulación de tres antígenos indujo niveles de CP5, CP8 y ClfA alto y no hubo interferencia

con las respuestas de anticuerpos inducidas frente a cualquier antígeno presente en la combinación. De esta forma, se evidencia que no sólo no había interferencia entre los antígenos cuando CP5 y/o CP8 se combinaron con ClfA, sino también, que se mejora la inmunogenicidad con esta combinación específica de antígenos.

Así las cosas, como se evidencia en los datos experimentales comparativos, las composiciones inmunogénica reivindicadas en la presente invención, que contiene polisacáridos capsulares de alto peso molecular tiene resultados mucho mejores en la inmunogenicidad frente a las composiciones inmunogénicas con polisacáridos de bajo peso molecular y que la combinación de antígenos de la nueva Reivindicación 1 permitiría mejorar la inmunogenicidad sin interferencia entre los antígenos., lo que no era sugerido a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

A la luz de lo anterior, y según los lineamientos del Manual Andino de Patentes (MAP), debe reconocerse que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando tienen una estructura inesperada (no derivable por la persona medianamente versada en la materia), o presenten un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.⁶ En el presente caso, no solo las características estructurales de la composición son inesperadas, sino también el efecto técnico logrado por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo. De hecho, en el caso de que la Examinadora insista en sus argumentos, solicito respetuosamente indique el sustento técnico que la lleva a concluir que D1 y D2 conducen a la persona medianamente versada en la materia a la presente invención.

En conclusión, la persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado motivación o sugerencia alguna que lo llevara a desarrollar una composición veterinaria antiparasitaria que comprenda las características estructurales aquí reclamadas, y mucho menos con una expectativa de éxito razonable de presentar los efectos sorprendentes e inesperados aquí evidenciados. Por lo tanto, la materia aquí reclamada reviste nivel inventivo.

6. Finalmente, me permito informar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Estados Unidos (8568735).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas

⁶ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 111474
		Bogotá D.C., Noviembre 01 de 2013 - 13:42:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS				NI 830.122.870	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	558995802	31/10/2013	15.438.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00
			=====	

SON: ****SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE****

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición inmunogénica que comprende
 - (a) un polisacárido capsular aislado de *S. aureus* de tipo 5 conjugado con una proteína portadora;
 - (b) un polisacárido capsular aislado de *S. aureus* de tipo 8 conjugado con una proteína portadora; y
 - (c) al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado, una proteína MntC de *S. aureus* aislada; en donde, el polisacárido capsular tipo 5 es un polisacárido capsular de alto peso molecular de entre 70 y 800 kDa y en donde, el polisacárido capsular tipo 8 es un polisacárido capsular de entre 70 a 700 kDa, en donde además el polisacárido capsular de tipo 5 está entre un 50 y un 100 % O-acetilado y el polisacárido capsular de tipo 8 está entre un 50 y un 100 % O-acetilado, y en donde el polipéptido ClfA o el polipéptido de ClfB es un fragmento de polipéptido que comprende el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA o ClfB.
2. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde la composición comprende un polipéptido de factor de aglutinación A (ClfA) de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 5 conjugado con una proteína de portador, y un polisacárido capsular de *S. aureus* aislado de tipo 8 conjugado con una proteína de portador.
3. La composición inmunogénica de la Reivindicación 2, en donde la composición además comprende una proteína MntC de *S. aureus* aislada.
4. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, en donde la composición comprende una proteína MntC de *S. aureus* aislado, un polisacárido capsular aislado de *S. aureus* tipo 5, conjugado con una proteína portadora y un polisacárido capsular aislado de *S. aureus* tipo 8, conjugado con una proteína portadora.

5. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 4, que además comprende un polipéptido de factor de aglutinación B (ClfB) de *S. aureus* aislado.
6. La composición inmunogénica de la Reivindicación 5, en la que el fragmento de polipéptido de ClfA o ClfB es un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios de ClfA o ClfB N1, N2 y N3.
7. La composición inmunogénica de la Reivindicación 5, en la que el fragmento de polipéptido de ClfA o ClfB es un dominio de unión a fibrinógeno que comprende los dominios de ClfA o ClfB N2 y N3.
8. La composición inmunogénica de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 7, en la que el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA se une a fibrinógeno a un nivel reducido en comparación con la unión que se observa a fibrinógeno con el dominio de unión a fibrinógeno nativo de ClfA.
9. La composición inmunogénica de la Reivindicación 8, en la que el dominio de unión a fibrinógeno de ClfA se une a fibrinógeno a un nivel reducido en comparación con la unión que se observa a fibrinógeno con el dominio de unión a fibrinógeno nativo de ClfA a través de tener una sustitución de aminoácidos en uno o más de Tyr 338, Tyr 256, Pro 336, Lys 389, Ala 254 y Ile 387 en la secuencia SEQ ID NO 130.
10. La composición inmunogénica de la Reivindicación 9, en la que la sustitución de aminoácidos en uno o más de Tyr 338, Tyr 256, Pro 336, Lys 389, Ala 254 y Ile 387 es por Ala o Ser.
11. La composición inmunogénica de la Reivindicación 10, en la que la Tyr 338 se sustituye por Ala.
12. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en la que el ClfA, el ClfB, o MntC se produce de forma recombinante.

13. La composición inmunogénica de las Reivindicaciones 1 a 12, en la que el polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 5 tiene un peso molecular de entre 70 y 300 kDa.
14. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en la que el polisacárido capsular de tipo 5 está entre un 10 % y un 100 % O-acetilado.
15. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en la que el polisacárido capsular de tipo 5 está entre un 75 % y un 100 % O-acetilado.
16. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1 a 15, en la que el polisacárido capsular de alto peso molecular de tipo 8 tiene un peso molecular de entre 70 y 300 kDa.
17. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, en la que el polisacárido capsular de tipo 8 está entre un 10 % y un 100 % O-acetilado.
18. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, en la que el polisacárido capsular de tipo 8 está entre un 75 % y un 100 % O-acetilado.
19. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, en la que la proteína de portador es el toxoide *C. diphtheriae* CRM₁₉₇ o neumolisin.
20. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en la que la proteína MntC de *S. aureus* es una proteína lipidada.
21. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, en la que la proteína MntC de *S. aureus* no es una proteína lipidada.
22. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 21, que además comprende al menos una proteína a partir de la familia de proteínas de repetición de serina-aspartato (Sdr) que se selecciona del grupo que consiste en SdrC, SdrD y SdrE.

23. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 22, que además comprende la proteína de determinante de superficie de hierro B (IsdB).
24. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 23, que además comprende un adyuvante.
25. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 24, que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.
26. La composición inmunogénica de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 25, que además comprende uno cualquiera de los siguientes antígenos: Opp3a, DltD, HtsA, LtaS, IsdA, IsdC, SdrF, SdrG, SdrH, SrtA, SpA, Sbi FmtB, alfa-hemolisina (hla), beta-hemolisina, proteína A de unión a fibronectina (fnbA), proteína B de unión a fibronectina (fnbB), coagulasa, Fig, map, leucocidina Pantón-Valentine (pvl), alfa-toxina y sus variantes, gamma-toxina (hlg) y variantes, ica, transportador ABC inmunodominante, transportador Mg²⁺, transportador ABC de Ni, RAP, autolisina, receptores de laminina, IsaA/PisA, IsaB/PisB, SPOIIIE, SsaA, EbpS, Sas A, SasF, SasH, EFB (FIB), SBI, Npase, EBP, sialoproteína II de unión a hueso, precursor de aureolisina (AUR)/Sepp1, Cna, y fragmentos de los mismos tal como M55, TSST-1, mecA, poli-N-acetilglucosamina (PNAG/dPNAG) exopolisacárido, GehD, EbhA, EbhB, SSP-1, SSP-2, HBP, proteína de unión a vitronectina, HarA, EsxA, EsxB, Enterotoxina A, Enterotoxina B, Enterotoxina C1, y autolisina novedosa.
