

CASTELLANOS & CO.
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-111388-00008-0000

Dep 2020 NUECREACIONE
Eve 379 FASENACIONALI
Folios 9

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Ref.: Expediente No. 04.111.388

Solicitud de Patente de Invención para: **COMPOSICION VACUNAL CONTRA LAS ALERGIAS, METODO PARA SU OBTENCION Y EMPLEO EN EL TRATAMIENTO DE LAS MISMAS**

Solicitante: **INSTITUTO FINLAY, CENTRO DE INVESTIGACION Y PRODUCCION DE VACUNAS Y SUEROS y CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 16555, notificado por fijación en lista el 21 de diciembre de 2007 correspondiente al examen de fondo, estando dentro del término legal en los siguientes términos:

Claridad de las Reivindicaciones

Con el fin de superar la objeción por claridad, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones. En el nuevo juego reivindicatorio, la reivindicación 1 está dirigida a todos los elementos que son distintivos y esenciales de la invención siguiendo la sugerencia del señor examinador. En consecuencia, las reivindicación 1 se modificó como sigue:

Composición vacunal contra las enfermedades alérgicas, que contiene

- a) Proteoliposoma derivado de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*
- b) Uno o varios alergenos derivados de ácaros domésticos e
- c) Hidróxido de aluminio como adyuvante de depósito

Por otra parte, se mantiene la anterior reivindicación 21 (actual 11), referida al método para obtener la composición, ahora limitada solamente al uso de alergenos purificados de *Dermatophagoides siboney*, Hidróxido de Aluminio y Proteoliposomas de *N. meningitidis* (como se describe en los ejemplos 1 y 3). Así, la misma contiene ahora todas las características esenciales de la invención. Por lo tanto las reivindicaciones 22 y 23 (actuales 12 y 13), dependientes de 21 también se mantienen. .

Excepciones de Patentabilidad

Con el fin de superar la objeción de método de tratamiento, la reivindicación 24 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

Novedad

Argumenta su Despacho que la invención no es nueva porque en el estado de la técnica ya existían vacunas que comprendían proteoliposomas derivados de bacterias Gram-negativas uno o más alergenos en su estado natural o modificados y un adyuvante apropiado.

El alcance de la nueva reivindicación 1, abarca alergenos derivados de ácaros domésticos, no solamente de *Dermatophagoides siboney* como sugiere el examinador, ya que el ejemplo 9 describe una formulación con alergenos de otras dos especies de ácaros domésticos: *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Blomia tropicalis*.

Es conocido además, que existe una alta homología de secuencia, funcional y estructural, así como reactividad alérgica cruzada entre los alergenos de las diferentes especies de ácaros domésticos, incluyendo *Dermatophagoides siboney* [Fernández-Caldas E, Iraola Calvo V. Mite allergens. Curr Allergy Asthma. 2005; 5(5):402-10; Ferrándiz R et al. Crossreactivity between *Dermatophagoides siboney* and other house dust mite allergens in sensitized asthmatic patients. Clin Exp Allergy 1995;25:922-928].

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Ahora bien, el concepto de alérgenos "homólogos", ha sido incluso aceptado y promovido por las autoridades regulatorias de la industria farmacéutica para el Control y Aseguramiento de la Calidad y el Registro Sanitario de los Productos Alérgicos [Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues EMEA, 2007]. De acuerdo a lo anterior, es razonable extender el alcance de la reivindicación 1 a toda la clase de los ácaros domésticos, asociados a enfermedades alérgicas respiratorias.

Igualmente, pongo de presente a su Despacho que el empleo simultáneo de Proteoliposomas de *Neisseria meningitidis*, alérgenos de ácaros e Hidróxido de Aluminio, es una característica distintiva y novedosa de la presente invención que no se deduce de manera obvia del estado del arte y no aparece descrita anteriormente en ninguno de los documentos citados. La patente US 5597572 (documento D1) describe un método para la obtención de una vacuna profiláctica anti-infecciosa, contra *Neisseria meningitidis* que contiene Proteoliposomas.

En D1, el efecto adyuvante conocido de dicho Proteoliposoma se ejerce hacia los antígenos propios de dicha vacuna, provenientes de la bacteria *Neisseria meningitidis* con el objetivo de potenciar la respuesta protectora bactericida. Por el contrario, en la presente invención se trata de una vacuna terapéutica para el tratamiento de la alergia, en la que se emplea el Proteoliposoma como adyuvante, en adición a un alérgeno, para influir en el tipo (perfil) de respuesta inmune alérgeno-específica preexistente en el paciente. Por lo tanto, esta acción se ejerce hacia antígenos completamente ajenos al origen y naturaleza del Proteoliposoma.

Dicho de otro modo, se emplea la acción que ejerce el Proteoliposoma sobre los receptores del sistema inmune innato, para modular el tipo de respuesta del sistema inmune adaptativo hacia un alérgeno, en particular.

Por otra parte, el uso de hidróxido de aluminio como adyuvante para vacunas, en general, y en vacunas para inmunoterapia alérgeno-específica, en particular, es conocido, como bien señala el examinador. No obstante, este adyuvante de depósito no es activo desde el punto de vista de su capacidad de influir sobre el sistema inmune innato; más bien, las evidencias indican, tanto en ratones como en humanos que es un potenciador de la respuesta Th2, o sea, el mismo tipo de respuesta responsable de la alergia.

CASTELLANOS & CO.

A B O G A D O S

Calle 94 A No. 7 A 09

Bogotá, D.C., COLOMBIA

De acuerdo a los conocimientos actuales sobre los mecanismos de acción de la inmunoterapia convencional con alérgenos (que emplea alérgenos en formulación acuosa sin adyuvantes o bien adsorbidos en hidróxido de aluminio con inyecciones frecuentes, durante varios años), la misma se basa en la inducción de células T reguladoras alérgeno-específicas, las cuales son capaces de contrarrestar la respuesta alérgica Th2, estimulando la producción de anticuerpos IgG4 e IgA y de citocinas anti-inflamatorias (IL-10, TGF-B) y conllevando a largo plazo a la reducción de los anticuerpos IgE (a este tipo de respuesta protectora se le ha llamado Th2 modificada) [Akdis M et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy J Allergy Clin Immunol 2007;119(4):780-8].

De esa forma, la inducción de una respuesta Th1 (propiciada por el Proteoliposoma) es un mecanismo antagónico al Th2, distinto al de la inmunoterapia antialérgica convencional, con el potencial de usar una menor cantidad de inyecciones y un esquema de administración mucho más corto. El uso de adyuvantes Th1, potencia el efecto de memoria, del que depende la protección a largo plazo, y por lo tanto, hace atractivo su uso preventivo en niños.

La utilidad clínica de este efecto tipo Th1 ha quedado demostrada recientemente en los pacientes alérgicos que recibieron la vacuna alérgica experimental Amb a 1-ISS del polen de *Ambrosia artemisiifolia*, que usa motivos nucleotídicos CpG como adyuvante. (Creticos P, et al. Immunotherapy with a Ragweed-Toll-Like Receptor 9 Agonist Vaccine for Allergic Rhinitis. N Engl J Med 2006; 355:1445-55). En la composición vacunal acá reivindicada, el efecto Th1 asociado al proteoliposoma, se conjuga con el efecto positivo de depósito de la alúmina y anula su probable efecto negativo Th2 proalérgico, resultando en un balance positivo ventajoso, lo cual no era predecible, basándose en el estado de la técnica.

En consecuencia, se ha demostrado mediante la argumentación presentada que la presente invención es nueva en vista de D1. Por lo tanto, solicito a su despacho conceder el privilegio de Patente a al presente invención toda vez que las objeciones planteadas por su despacho has sido superadas.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio
- Formato de Modificaciones
- Recibo de Pago

CASTELLANOS & CO.
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A - 09
Bogotá, D.C., COLOMBIA

Cumplido así con lo dispuesto, respetuosamente solicito a Ud., se continúe con el trámite de la solicitud de patente de la referencia.

De la Señora Jefe,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70819 del C. Sup. de la Judicatura

Calle 94 A No. 7 A - 09

Teléfonos: 610 74 20

Bogotá, D.C.,

11 de Julio de 2008



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud		
② SOLICITANTE	Nombre: INSTITUTO FINLAY. CENTRO DE INVESTIGACION - PRODUCCION DE VACUNAS Y SUEROS y CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS Dirección: Ave. 27 No. 19805 e/ 198 y 202, La Coronela, La Lisa, Ciudad Habana 13500, CUBA y Carretera de Beltrán Km 11/2, Bejucal, La Habana 6048, CUBA Domicilio: La Habana - CUBA Lugar de Constitución: Cuba	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ☐
	Teléfono: Fax: E-mail:	Número
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: MARGARITA CASTELLANOS A. Dirección: Calle 94 A No. 7 A-09 Teléfono: 610 7420 Fax: 610 0706 E-mail: mail@alvarocastellanos.com	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual ☐
	Número 39'779.654 TPA 70.819	
④ Número de Expediente: 04.111.388		
⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito que se realice el examen de patentabilidad		
⑥ Comprobante de pago No. 08-23,214 Fecha 17 de marzo de 2008		
⑦ Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas ☒ Nuevo capítulo reivindicatorio		
⑧ NOMBRE <u>MARGARITA CASTELLANOS A.</u> FIRMA <u><i>Margarita Castellanos</i></u> CC 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 CSJ		
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página -		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176067-2

RECIBO OFICIAL DE DATA : 13 - 23,314
FECHA : MARZO 17 DE 2020

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 04-111389-00008-0000

Dep. 2020 NUECREACIONES PATENTE E-379 FASENACIONALII
RUSSESTAREQUE Folios 9

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. C/C	FECHA	M. PAGO
ALFONSO CASTELLANO	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	102754387	102503	17/03/2020	103,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. IDENTIFIC	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50000 01-02 CAMBIO DE DENOMINACION Y MODIFICACION DE MEDIDAS Y UNIDADES COMERCIALES	103,000.00
	TOTAL :	103,000.00

CON VALOR TOTAL MIL TRESCIENTOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º _____

REIVINDICACIONES

- 1) Composición vacunal contra las alergias, caracterizada porque comprende:
 - a) Proteoliposoma derivado de la membrana externa de *Neisseria meningitidis*,
 - b) uno o varios alergenos de naturaleza peptídica o glicopeptídica, provenientes de ácaros domésticos,
 - c) Hidróxido de Aluminio como adyuvante de depósito.
- 2) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque la misma contiene entre 20 y 75 µg de Proteoliposoma por dosis.
- 3) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque los alergenos provienen de ácaros del género *Dermatophagoides*.
- 4) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque los alergenos provienen de ácaros de la especie *Dermatophagoides siboney*.
- 5) Composición vacunal de acuerdo con las Reivindicaciones 3 y 4, caracterizada porque los alergenos de ácaros domésticos son del Grupo 1 (Der s 1, Der p 1, Der f 1) y del Grupo 2 (Der s 2, Der p 2, Der f 2).
- 6) Composición vacunal de acuerdo con las Reivindicaciones de la 1 a la 5, caracterizada porque el alergeno se encuentra a razón de 0.1 a 1 unidad por cada 10 unidades de masa del proteoliposoma y entre 0.25 y 7.5 µg por dosis.
- 7) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque el alergeno se acopla covalentemente a un residuo lipofílico, consistente en un ácido graso bipolar con 16 a 20 carbonos.
- 8) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque el adyuvante Hidróxido de Aluminio se adiciona a razón de 10 a 25 unidades por cada unidad de masa del proteoliposoma y su contenido final es de 250 a 1000 µg por dosis.
- 9) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque la misma contiene adicionalmente el Polisacárido C proveniente de *Neisseria meningitidis* serogrupo C.

10) Composición vacunal de acuerdo con la Reivindicación 9, caracterizada porque el Polisacárido C es adicionado en una razón de 0.5 a 4 unidades por cada unidad de masa del proteoliposoma.

11) Método para la obtención de las composiciones vacunales de cualquiera de las Reivindicaciones de la 1 a la 10, caracterizado por que los alergenos de ácaros de la especie *Dermatophagoides siboney* son preparados y purificados según el siguiente procedimiento

- a. liofilización o concentración por ultrafiltración del extracto alergénico hasta una concentración de proteínas de 10 a 100 mg/mL;
- b. precipitación en solución de sulfato de amonio 50 – 100% y colecta del precipitado;
- c. fraccionamiento mediante cromatografía de tamizaje molecular empleando como matrices Sephacryl S-100, Sephacryl S-200, Sephacryl S-300 o Superdex 75 y colecta de la fracción que corresponde a los pesos moleculares 10-60 kDa;
- d. liofilización o concentración por ultrafiltración hasta una concentración de proteínas apropiada, para el proceso de adyuvación, entre 10 y 100 µg/mL.
- e. unión del alergeno al proteoliposoma en proporciones de 0.1 a 1 unidad por cada 10 unidades de masa del proteoliposoma;
- f. agitación de 60 a 600 rpm durante 30 a 90 minutos.
- g. adición del Hidróxido de Aluminio en una proporción de 2 a 6 unidades por cada unidad de masa del proteoliposoma.
- h. homogeneización de la mezcla con agitación de 60 a 600 rpm entre 30 y 90 minutos.

12) Método según la Reivindicación 11 caracterizado porque la unión del alergeno al proteoliposoma del paso (e) es de forma covalente.

13) Método para la obtención de la composición vacunal según la Reivindicación 11, caracterizado porque, adicionalmente, comprende los pasos de:

- a) adición del Polisacárido C en proporciones de 0.5 a 4 unidades por cada unidad de masa del proteoliposoma
- b) homogenización por agitación a 60-600 rpm de 30 a 90 minutos.

4176 136

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado

MARGARITA CASTELLANOS

Solicitante: Instituto Finlay, Centro de Investigación-Producción de vacunas y sueros
y Centro Nacional de Biopreparados.

ASUNTO

Radicación 04-111388
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio 109,5
Folios 3

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☐

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional

PCT/CU03/00007

Fecha de Presentación Internal.

WO03/094964

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios 42 a 77 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: 1 a 24 Folios 78 a 82 como se radicó inicialmente
1 a 13 Folios 134 a 135 modificadas
- 1.3. Dibujos: Folios 84 a 90 como se radicó inicialmente
- 1.4. Prioridad: CU 91/2002 del 8 de Mayo de 2002

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Composición vacunal contra las alergias, método para su obtención y empleo en el tratamiento de las mismas.
- La presente solicitud se refiere a una composición vacunal contra las alergias caracterizada porque comprende a) proteoliposomas derivados de bacterias Gram-negativas (*Neisseria meningitidis* Serogrupo B) que inducen un patrón de respuesta celular Th1, b) uno o más alérgenos en su estado natural o modificados, c) un adyuvante apropiado.

En esta composición los proteoliposomas se encuentran en una concentración de 20-75 µg por dosis. Los alérgenos provienen específicamente de ácaros domésticos [D.siboney: grupo 1 (Der s1, Der p1, Der f1) y grupo 2 (Der s2, Der p2, Der f2)], se encuentran en una proporción de 0.1 a 1 unidad por cada 10 unidades de proteoliposoma y entre 20-75µg por dosis. El adyuvante se selecciona entre Al(OH₃) y Al(PO₄) y se adiciona en una proporción de 10 a 25 veces por unidad de proteoliposoma. La anterior composición además puede presentar otros polisacáridos provenientes de *N.meningitidis* serogrupo C adicionada a razón de 0.5 a 4 veces el proteoliposoma. También hace parte de la invención el método de obtención de la anterior composición en donde los alérgenos de los ácaros son preparados mediante ultrafiltración, precipitación con sulfato de amonio, separación cromatográfica, liofilización y unión a proteoliposoma, posteriormente los alérgenos de ácaros son mezclados con adyuvante de aluminio.

- La solicitud se clasifica según la IPC en A61K 39/39.

3. De la solicitud de Patente

3.1 Descripción (artículo 28 D. 486)

Se sugiere cambiar el título a "Composición vacunal contra las alergias producidas por ácaros y método para su obtención"

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 8 y 11 literal g) hacen referencia a la proporción adicionada de adyuvante hidróxido de aluminio en la composición vacunal. Sin embargo, existe una diferencia en los rangos de proporciones mencionados puesto que en la en la reivindicación 8 se dice que el Al(OH₃) se adiciona a razón de 10 a 25 unidades, mientras que en la reivindicación 11 literal g) menciona que el Al(OH₃) se adiciona en una proporción de 2 a 6 unidades. Esta última proporción no coincide con la mencionada en la descripción (folio 56, línea 3) ni en los ejemplos (ej 2).

Las reivindicaciones mencionadas por tanto no cumplen, con el requisito de claridad de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.2. Novedad (artículo 16 D486)

La presente solicitud cumple con el requisito de novedad, de acuerdo con la revisión hecha al estado de la técnica y tomando en cuenta las aclaraciones dadas por el solicitante en respuesta al art. 45 anterior.

4.3. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo.

4.4. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

La presente solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
29 AGO. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No. 2110	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202052
-------------------------------------	--