

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-007268- -00013-0000

Fecha: 2009-10-22 17:11:39 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

BOGOTA - COLOMBIA
OFICINA FUNDADA EN 1941
APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLORED A
CALLE 72 No. 5-83 5°. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de
Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIONES DE VACUNAS
QUE COMPRENEN LIPOOLIGOSACÁRIDOS DEL INMUNOTIPO L2
Y/O L3 A PARTIR DE lgtB(-) NEISSERIA MENINGITIDIS".-Clase
A61K 39/095.-Expediente número 05-007.268.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 12 de Junio de 2009, y a mi memorial de plazo de Septiembre 8 de 2009.

2. Con el fin de responder las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **1515** en relación con el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

Antes de entrar a discutir los argumentos que demuestran el Nivel Inventivo que conlleva la solicitud en estudio, me permito señalar que, con el fin de definir de forma más precisa el objeto de la invención y hacerlo aún más distinguible del arte previo, es deseo del solicitante eliminar el término "opcionalmente" de la reivindicación 1 actualmente presentada, cuando se hace referencia a la preparación que contiene vesículas provenientes de cepas con dos inmunotipos de LOS.

De esta manera se aclara que dicha preparación de la invención aún cuando comprenda una mezcla de vesículas de cepas de Neisseria con diferentes inmunotipos, dichas vesículas siempre son obtenidas a partir de cepas lgtB⁻.

*norma general, no se utilizarán más de dos documentos para atacar el nivel inventivo de la materia de una reivindicación."*¹ (Resaltado fuera de texto).

Para el caso de la presente solicitud, ninguno de los documentos citados sugiere la combinación de sus enseñanzas en la manera particular necesaria para obtener la presente solicitud, por lo que la persona versada en la materia no encontraría en lo allí revelado ninguna razón para hacer esta combinación.

En este sentido me permito resaltar que a partir de la combinación de las enseñanzas de dichos documentos se podrían obtener una serie de productos que estarían fuera del alcance de la presente solicitud, y sólo una selección particular de características de cada uno de dichos documentos podría conducir a las preparaciones de vesículas de la invención.

En relación con lo anterior me permito muy respetuosamente señalar que el análisis realizado por el Señor Examinador estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*", toda vez que conociendo de antemano la invención el Señor Examinador está seleccionando partes específicas de cada documento que permitan construir la materia reclamada por la presente solicitud, selección que de ninguna manera podría ser evidente para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la invención.

A este respecto me permito resaltar que dentro del Concepto Técnico **No. 197** notificado por fijación en lista de Febrero 13 de 2009, el Señor Examinador objetaba la altura inventiva de la solicitud en estudio a la luz únicamente de los documentos D1 y D2, objeciones que fueron desvirtuadas gracias a los argumentos proporcionados en mi memorial de Mayo 12 de 2009, los cuales demostraron de forma incontrovertible que esta combinación de enseñanzas no sería suficiente para obtener la presente invención. En vista de este hecho el Señor Examinador, tomando como punto de partida la presente invención, procedí a buscar dentro del estado del arte un documento que contuviera la información faltante para poder obtener la preparación de vesículas de la presente invención, **claramente incurriendo en un análisis de tipo hindsight.**

En este sentido me permito resaltar que dicha búsqueda y selección no podría ser de ninguna manera obvia para la persona versada en la materia, toda vez que es el conocimiento de la invención como ha sido revelada lo que constituye la única

para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas, me permito resaltar que la selección particular de enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 que sería necesaria para obtener la preparación de vesículas de la presente solicitud claramente no es una consecuencia clara y directa de lo allí revelado, toda vez que dichos documentos no sugieren de ninguna forma dicha combinación específica, ni su posible utilidad.

Consecuentemente, al no ser dicha combinación clara y manifiesta dentro de lo revelado en ninguno de los documentos D1, D2 y D3, y al no poder tener certeza de la utilidad de dicha combinación, los citados documentos D1, D2 y D3 no pueden afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

4.2. La combinación de D1, D2 y D3 no necesariamente conduce a la presente invención.

Ahora bien, en gracia de discusión me permito señalar que aún cuando la persona versada en la materia tomara como punto de partida los citados documentos D1, D2 y D3 no obtendría necesariamente la presente invención.

Así, me permito señalar que para obtener la preparación de vesículas de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de los documentos D1, D2, y D3 la persona versada en la materia tendría que:

a. Seleccionar específicamente vesículas de Neisseria dentro de las demás bacterias reveladas en D2, con una regulación en la expresión de genes de polisacáridos capsulares, de lípido A y de proteína de membrana externa;

b. seleccionar de D3 únicamente los inmunotipos de LOS empleados, L2 y L3, sin tomar en consideración las modificaciones particulares sobre LOS allí reveladas, o las modificaciones realizadas a las vesículas de membrana externa empleadas;

c. escoger entre las posibles mutaciones reveladas en D1 solamente la mutación $IgtB^-$, aún cuando dicho documento revela otras mutaciones y no indica que ninguna de ellas induzca efectivamente anticuerpos bactericidas sin presentar reactividad cruzadas con glóbulos rojos humanos.

En este punto vale la pena señalar que la mutación IgtB⁻ es una de las características principales de las cepas empleadas en la presente invención, tanto en las preparaciones que contienen un solo inmutotipo como en las que poseen la combinación de los inmutotipos de LOS L2 y L3, tal como es ahora totalmente claro dentro del capítulo reivindicatorio modificado según lo expuesto en el numeral anterior de este mismo memorial.

En este sentido me permito resaltar que, contrario a lo afirmado por el Señor Examinador, el documento D1 no muestra de ninguna manera el efecto inmunológico de la inactivación del gen IgtB en particular, sino que señala en general que los LPS obtenidos a partir de cepas que contengan alguna mutación en el locus allí estudiado podrían ser útiles para la presentación al sistema inmune (página 737, D1).

Sumado a lo anterior, el documento D1 no muestra ningún estudio que demuestre la seguridad del uso de LPS mutado en composiciones de vacunas para humanos, ni su efectividad en la inducción de anticuerpos bactericidas.

Consecuentemente, el documento D1 no constituye una motivación suficiente para que la persona versada en la materia busque emplear específicamente la mutación IgtB para obtener vesículas que pueden ser empleadas de manera segura en una vacuna, sino que brinda un conocimiento general que es informativo y de interés académico, pero que no conduciría efectivamente a la presente invención.

En conexión con lo anterior, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la presente solicitud claramente demuestra que cuando la mutación IgtB es realizada en una cepa de neisseria y se obtienen vesículas con los LOS mutados integrados en la membrana, dichas vesículas son capaces de elicitar anticuerpos bactericidas funcionales los cuales no producen reacción cruzada con los glóbulos rojos humanos, lo que se constituye en un aporte significativo al estado del arte (ver ejemplos 3, 5 y 6 de las páginas 30, 33 y 34 de la descripción de la solicitud en estudio).

De otra parte, si bien el documento D2 revela la forma general de obtener vesículas de bacterias Gram-negativas adecuadas para uso pediátrico, entre las que se encuentran *N. meningitidis*, *M. catarrhalis* y *H. influenzae*, señalando algunas modificaciones genéticas sobre los cromosomas bacterianos tendientes a la regulación a mayores o menores niveles de expresión de antígenos y a la detoxificación de la

En vista de lo anterior, es claro que la persona versada en la materia a la luz de estas revelaciones buscaría no solo obtener vesículas de membrana externa de neisseria, sino que las modificaría haciendo un conjugado péptido sacárido en la superficie, como el descrito en D3.

En relación con lo anterior me permito resaltar que este tipo particular de conjugación no es empleada de ninguna manera en la composición de vesículas de la invención, y por lo tanto, para obtener la presente invención a partir de las enseñanzas de D3 la persona versada en la materia únicamente estaría tomando los inmunotipos de LOS preferidos, sin considerar las demás características tanto de las moléculas como de las vesículas allí descritas.

Ahora bien, si dicha persona versada en la materia tomara en consideración los tres documentos citados, podría obtener vesículas derivadas de cepas de los inmunotipos L2 y L3, que tuvieran mutaciones que regularan la producción de ciertas moléculas, pero no necesariamente cepas con una mutación IgtB⁻, máxime si se tiene en consideración que ni D2 ni D3 señalan esta posible mutación como útil para hacer una vacuna adecuada para el uso en humanos, y el documento D1 la señala de manera general sin dar pruebas específicas de su efecto en la inmunoactividad y seguridad de la preparación. OK.

Consecuentemente, en vista de las revelaciones de D1 cabrían también dentro de la combinación de los documentos D1, D2 y D3 preparaciones de vesículas derivadas de cepas con otras mutaciones como IgtA o IgtE, o una combinación de estas, toda vez que el documento D1 claramente señala este locus como relacionado con la biosíntesis de lacto-N-neotetraosa. Es decir, la persona versada en la materia no tendría ninguna motivación para seleccionar específicamente una cepa IgtB⁻ cuando dicha mutación no es mencionada en D2 ni en D3, y D1 hace una alusión general de esta incluyendo otras posibilidades equiparables como las mutaciones IgtA, IgtE ó IgtABE. OK.

Así mismo, la persona versada en la materia al combinar los tres documentos podría obtener preparaciones de vesículas sacárido peptídicas (SPV) como las de D3 con una regulación de expresión de ciertos genes como en D2 e incluyendo mutaciones IgtA, IgtE ó IgtABE como en D1, estando este tipo de preparaciones completamente fuera del alcance de la presente invención.

Consecuentemente, la mencionada selección de características



LLOREDA & CIA. S. A.

240
229

7. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar la solicitud a la luz las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE BOGOTÁ D.C.
REPUBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, de fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 39690713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 35)

Bogotá D.C. 7 OCT. 2009

NOTARIO PÚBLICO



REIVINDICACIONES

1. Una preparación de vesículas de *Neisseria* derivada de una cepa de *Neisseria* con un inmutotipo LOS L2 ó de una cepa de *Neisseria* con un inmutotipo LOS L3, y en la que la cepa es lgtB⁻, o una preparación de vesícula de *Neisseria* que comprende una combinación de vesículas derivadas de una cepa de *Neisseria* con un inmutotipo L2 LOS y una cepa de *Neisseria* con un inmutotipo LOS L3, en la que cada cepa es lgtB⁻.
2. La preparación de vesículas de *Neisseria* de la reivindicación 1, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* son meningocócicas, preferiblemente serogrupo B.
3. La preparación de vesículas de *Neisseria* de la reivindicación 1 ó 2, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* no pueden sintetizar polisacárido capsular.
4. La preparación de vesículas de *Neisseria* de la reivindicación 3, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* tienen uno de los siguientes genes de polisacárido capsular regulados hacia niveles menores de expresión, y preferiblemente suprimidos, en comparación con la (s) cepa (s) nativa (s) a partir de la(s) cual(es) se derivan: ctrA, ctrB, ctrC, ctrD, synA, synB, synC o, preferiblemente, siaD; y en la que cuando las vesículas L2 y L3 están ambas presentes, las cepas de las que se derivan tienen preferiblemente el mismo gen de polisacárido capsular regulado hacia niveles menores de expresión en cada cepa.
5. La preparación de vesículas de *Neisseria* de las reivindicaciones 1-4, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* tienen cualquier o ambos de los siguientes genes de lípido A regulado hacia niveles menores de expresión, y preferiblemente suprimidos, en comparación con la (s) cepa (s) nativa (s) a partir de la(s) cual(es) se derivan: msbB o htrB, preferiblemente el primero; y en la que cuando las vesículas L2 y L3 están ambas presentes, las cepas de las que se derivan tienen preferiblemente el (los) mismo (s) gen (es) de lípido A regulado hacia niveles menores de expresión en cada cepa.
6. La preparación de vesículas de *Neisseria* de las reivindicaciones 1-5, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* tienen 1 o más de los siguientes genes de proteína de membrana externa regulado hacia niveles menores de expresión, y preferiblemente suprimidos, en comparación con la (s) cepa (s) nativa (s) a partir de la(s) cual(es) se derivan: porA, porB,

7. La preparación de vesículas de *Neisseria* de la reivindicación 6, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* tienen cualquiera de las siguientes combinaciones de genes de proteína de membrana externa regulado hacia niveles menores de expresión, y preferiblemente suprimidos, en comparación con la (s) cepa (s) nativa (s) a partir de la(s) cual(es) se derivan: PorA y OpA, PorA y OpC, OpA y OpC, PorA y OpA y OpC, PorA y FrpB, OpC y FrpB, OpA y FrpB, PorA y OpA y OpC y FrpB.

8. La preparación de vesículas de *Neisseria* de las reivindicaciones 1-7, en la que la (s) cepa (s) de *Neisseria* tienen 1 o más de los siguientes antígenos de proteína de membrana externa regulados hacia niveles mayores de expresión: NspA, TbpA bajo, TbpA alto, Hsf, Hap, OMP85, PilQ, NadA, LbpA, MltA; y en la que donde las vesículas L2 y L3 están ambas presentes, las cepas de las que se derivan tienen preferiblemente uno o más antígenos diferentes de proteína de membrana externa regulados hacia niveles mayores de expresión en cada cepa.

9. Una preparación de LOS aislada de la(s) cepa(s) de *Neisseria* de las cuales las preparaciones de vesículas de *Neisseria* de las reivindicaciones 1 a 8 se derivan, que comprende el inmutotipo L2 y/o L3 LOS.

10. La preparación de LOS de la reivindicación 9 en una formulación de liposoma.

11. La preparación de las vesículas de *Neisseria* de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 ó la preparación de LOS de la reivindicación 9 ó 10, en la que los LOS contenidos en ella se conjugan a una fuente de epítomos auxiliares de T, preferiblemente una proteína o proteína de la membrana externa.

12. La preparación de vesículas de *Neisseria* de la reivindicación 11, la cual es obtenible a través de un proceso de reticulación intra-vesículas.

13. Una composición inmunogénica o vacuna que comprende la preparación de vesículas de *Neisseria* de las reivindicaciones 1 - 8 ó la preparación de LOS de las reivindicaciones 9 ó 10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. La vacuna de la reivindicación 13, que comprende adicionalmente un adyuvante, preferiblemente hidróxido de aluminio, o 3D-MPL y fosfato de

15. Un procedimiento de fabricación de la vacuna de preparación de vesículas de *Neisseria* de la reivindicación 13, que comprende las etapas de cultivar la (s) cepa (s) de *Neisseria* de las cuales se derivan las preparación de vesículas de *Neisseria* de las reivindicaciones 1 a 8, aislar las vesículas de aquellas, opcionalmente combinar las vesículas L2 y L3 si es adecuado, y formular las vesículas con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la etapa de aislamiento se lleva a cabo mediante extracción con 0 - 0,5, 0,02 - 0,4, 0,04 - 0,3, 0,06 - 0,2 ó 0,08 - 0,15% de desoxicolato, preferiblemente con aproximadamente o exactamente 0,1% de desoxicolato.

17. Un procedimiento de producir una preparación de vesículas conjugadas intra-vesícula de una cepa de *Neisseria* en la membrana externa de la que se integra una proteína de membrana externa conjugada a LOS, que comprende las etapas de:

- a) aislar vesículas de la cepa de *Neisseria*, donde la cepa opcionalmente es un mutante lgtB⁻,
- b) llevar a cabo la química adecuada para conjugar el resto de oligosacáridos de LOS presente en las vesículas a una proteína de membrana externa presente en la misma vesícula,
- c) aislar la preparación de vesículas conjugadas intra-vesícula, y
- d) formular opcionalmente la preparación de vesículas conjugadas intra-vesícula con una preparación adicional de vesículas conjugadas intra-vesícula fabricada mediante el mismo procedimiento pero teniendo un inmunotipo LOS diferente y/o formular al preparación de vesículas con un excipiente farmacéuticamente aceptable para fabricar una composición de vacunas.

18. El procedimiento de la reivindicación 17 en el que en la etapa a) las vesículas se extraen usando una concentración baja de desoxicolato tal como 0 - 0,3%, preferiblemente alrededor, ó exactamente de 0,1%.

19. El procedimiento de la reivindicación 17 ó 18, en el que en la etapa b) el pH se mantiene entre 7 y 9, preferiblemente alrededor de 7,5.

20. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 19, en el que la etapa

21. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 20, en el que la etapa b) se lleva a cabo en condiciones de baja concentración de NaCl.

22. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 21, en el que la etapa b) se lleva a cabo con química de EDAC/NHS.

23. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 22, en el que en la etapa a) las vesículas se aíslan de una cepa de *Neisseria*, preferiblemente una cepa meningocócica, más preferiblemente una cepa de meningococo B.

24. El procedimiento de las reivindicaciones 17-23 en el que la cepa no puede fabricar polisacárido capsular y es preferiblemente un mutante *siaD*⁻.

25. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 24 en el que la cepa es un *msbB*⁻ y/o *htrB*⁻.

26. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 25 en el que la cepa tiene un inmunotipo LOS⁻L2.

27. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 26 en el que la cepa tiene un inmunotipo LOS L3.

28. El procedimiento de las reivindicaciones 17 - 27 en el que en la etapa d) una preparación de vesículas conjugadas intra-vesícula meningocócica con un inmunotipo L2 fabricado mediante el procedimiento de la reivindicación 26 se combina con una preparación adicional de vesículas conjugadas intra-vesícula meningocócicas con un inmunotipo L3, fabricado mediante el procedimiento de la reivindicación 27.

234

245

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

Abogada
Alicia Lloreda Ricaurte

ASUNTO	Radicación	05-7268
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	003

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	-------------------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional	☐
--------------	--------------------------

Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐	Cap. II	☒
-------------------------	-------------------------------------	--------	--------------------------	---------	-------------------------------------

No. Sol. Internacional	PCT/EP2003/008568
Fecha de Presentación Internal.	31/07/2003

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: 28 a 74 como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones: Folios: 75 a 82 como se radicó inicialmente.
Folios: 195 a 198 modificadas
Folios: 216 a 219 modificadas el 12/05/2009
Folios: 241 a 244 modificadas el 22/10/2009

Figuras: Folios: 83 a 88 como se radicó inicialmente.

Respuesta del solicitante: Folios 230 a 240 radicada el 22/10/2009

Prioridad:

02/08/2002, Gran Bretaña, GB0218037.0
02/08/2002, Gran Bretaña, GB0218036.2
02/08/2002, Gran Bretaña, GB0218035.4
02/08/2002, Gran Bretaña, GB0218051.1
30/08/2002, Gran Bretaña, GB0220197.8
30/08/2002, Gran Bretaña, GB0220199.4
01/11/2002, Gran Bretaña, GB0225524.8
01/11/2002, Gran Bretaña, GB0225531.3
24/12/2002, Gran Bretaña, GB0230164.6
24/12/2002, Gran Bretaña, GB0230168.7

Atendiendo la respuesta del solicitante, esta oficina reconsideró la evaluación del nivel inventivo de la solicitud, de la cual manifiesta que:

- Son conocidos los beneficios de la preparación vacunal contra *Neisseria* a partir de vesículas de membrana que contienen lipooligosacáridos (LPS) y se conocía la forma de preparación de la misma (divulgado en D2);
- La regulación a niveles menores de expresión de genes de *Neisseria meningitidis* tales como: PorA, PorB, PilC, TbpA, TbpB, LpbA, LpbB, OpA, OpC, se sabe tiene un efecto en disminuir la toxicidad de la preparación de vesículas de *Neisseria* (divulgado en D2);
- Se conocía el efecto de la inactivación del gen *IgtB*-, en la modificación de la estructura de los lipopolisacáridos y su efecto sobre la inmunoadividad de *Neisseria* (divulgado en D1).
- La selección preferente de los inmutotipos L2 y L3 del serogrupo B de *Neisseria meningitidis*, ya era conocida como ventajosa en preparaciones vacunales contra este mismo serotipo (divulgado en D3).

Sin embargo, la combinación de estas características no había sido sugerida por ninguno de estos documentos. Específicamente, no era conocida la ventaja que representa utilizar inmutotipos L2 y L3 en la preparación de vesículas con LOS truncados y que además presenten el gen *IgtB* inactivado para obtener una respuesta inmune mejorada. Por tanto, la solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo y representa un avance sustancial al estado de la técnica.

4.3. Aplicabilidad Industrial

La solicitud cumple con el requisito de aplicabilidad industrial por proveer una composición de vesículas que puede ser usado para la fabricación de una vacuna.

5. Conclusión:

La presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad y por tanto, se recomienda **conceder beneficio de patente a las reivindicaciones 1 a 28** de los folios 241 a 244 de la misma.

CONCEPTO TÉCNICO No. 4155	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202052
------------------------------	--