



No. 12-076692- -00012-0000

Fecha: 2015-03-10 16:39:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCO
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Alexander Agude
Carlos A. Par
Juan F. Acos
Andrés Rincé
Mónica Gueva
Iris Alvarac
C. Calderí
auricio Áva
Gina Cácer
della Herre
Zaava Rav
andro Mou
uel F. Porr
talina Ama
M. Escob
ena Andra
gio Arbolc
ulina Jimén
Luziela Gonzál
Maritza Sier
Gina A. Ari
Guillermo Par
Enika Jhiset Suán
Luis Carlos Long

Rat

Re: Expediente No. 12-076.692
Solicitud de patente de invención titulada: “ANTÍGENOS DE
ACTINOBACILLUS SUIIS”
Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.
Nuestra Ref.: P2012/000050

Medell
Maria C. Múne
Eddie Manot
Adrián Santamar
Camilo A. Bern

Barranqui
Gina De Echeor
José J. Dangor

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 1866, notificada por edicto desfijado el 03 de marzo de 2015.

1. ANTECEDENTES

- 1.1 La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 10 de mayo de 2012, con un Capítulo Reivindicatorio de 23 reivindicaciones.
- 1.2 En respuesta al primer examen de fondo, Oficio No. 21120, notificado por la SIC en la lista No. 45 del 12 de noviembre de 2013, se presentó un Capítulo Reivindicatorio Modificado con 9 reivindicaciones (radicado el 18 de marzo de 2014), con el fin de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo elevadas por la Examinadora.
- 1.3 Según la Resolución No. 1866, notificada por edicto desfijado el 03 de marzo de 2015, el Despacho niega las Reivindicaciones 1 a 9 por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para el **Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto**, o aquellas que el Despacho considere cumplen con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado el 18 de marzo de 2014, donde se realizan los siguientes cambios:

- en las Reivindicaciones 1 y 6 se modifica la OD entre OD₆₀₀ 0,755 y OD₆₀₀ 0,815, con soporte en la página 17, Ejemplo 1;
- en la Reivindicación 2 se incluye el sobrenadante filtrado, soportado en la página 18, líneas 1-5;
- en las Reivindicaciones 5 y 9 se elimina el término “Emulsigen ®”, que se reemplaza por “una emulsión aceite en agua que incorpora bromuro de dimetildioctadecilamonio”, de acuerdo con la información de la ficha técnica de Emulsigen ®;
- se incluye la nueva Reivindicación 10, que reclama un kit, soportado en la Reivindicación 19 originalmente presentada.

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. Por el contrario, dichas modificaciones corresponden a una limitación de la materia reclamada.

3.2 Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas y legales que desvirtúan la posición de ese Despacho.

a- El Despacho insiste en que los documentos “Molecular characterization of an RTX toxin determinant from *Actinobacillus suis*”¹ (D1) y “Efficacy of a cell extract from *Actinobacillus*

¹ Burrows, Lori L., and Lo, Reggie Y. C. “Molecular Characterization of an RTX Toxin Determinant from *Actinobacillus suis*.” Infection and Immunity. American Society for Microbiology. Vol. 60, No. 6. Pages 2166-2173. 1992,. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC257139/pdf/iai00030-0032.pdf>

(*Haemophilus*) *pleuropneumoniae* serotype 1 against disease in swine”² (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

i) El Despacho presenta la siguiente tabla comparativa:

Características esenciales	D1	D2
Una composición inmunógena contra infección de <i>Actinobacillus suis</i>	Composición que comprende	Composición
Sobrenadante recogido de uno o varios cultivos de <i>Actinobacillus suis</i> cultivado OD ₂₅₀ 0,650 y OD ₆₅₀ 0,850	Sobrenadante de <i>Actinobacillus suis</i> obtenido en condiciones de cultivo de OD ₆₅₀ 0,650 y OD ₆₅₀ 0,850 (Pág. 2167).	Sobrenadante de <i>A. pleuropneumoniae</i>
Un adyuvante	Menciona implícitamente el uso de adyuvante (Pág. 2172). Uso de hemolisina	Adyuvante Emulsigen (Resumen, Pág. 358, 359, 364)

El Despacho argumenta que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención, porque divulga el sobrenadante de *A. suis* en condiciones de cultivo de OD₆₅₀ 0,650 y OD₆₅₀ 0,850. La diferencia entre D1 y la invención es que la composición comprende un adyuvante específico, la cual no parece darle ningún efecto técnico a las composiciones de la invención.

El Despacho señala que el problema técnico que pretende resolver la invención es la necesidad de una vacuna alternativa a la conocida en D1. Sin embargo, teniendo en cuenta que D2 ya divulgaba el adyuvante Emulsigen ® junto con un sobrenadante de *A. plueropneumoniae*, que si bien es diferente al sobrenadante de la solicitud, corresponde a un microorganismo del mismo género del *Actinobacillus suis*, la persona medianamente versada en la materia habría deducido sin esfuerzo el uso de Emulsigen ® dadas sus ventajas en aumento en los tiempos de inmunidad divulgadas en D2, junto con el sobrenadante de *Actinobacillus suis* de D1.

ii) De otra parte, el Despacho presenta una tabla comparativa entre la Reivindicación 6 de la invención y D1 y D2, de la siguiente manera:

Características esenciales	D1	D2
Método que comprende	Método que comprende	Método que comprende
Cultivar un cultivo de <i>A. suis</i>	Cultivar un cultivo de <i>A. suis</i> (Pág. 2166)	Cultivar un cultivo de <i>A. pleuropneumoniae</i> (Pág. 358, Col. 2)
Recoger el sobrenadante	Recoger el sobrenadante (Pág. 2167)	Recoger el sobrenadante (Pág. 358)
Filtrar el sobrenadante	Filtrar el sobrenadante (Pág. 2167)	Filtrar el sobrenadante (Pág. 359)
Mezclar el filtrado con el adyuvante	No menciona	Mezclar el filtrado con un Adyuvante Emulsigen ® (Pág. 359, Col. 1)

El Despacho señala que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención de la Reivindicación 6, porque divulga un método que comprende: cultivar *A. suis*, recoger el sobrenadante y filtrarlo. La diferencia entre D1 y la invención es que el método incluye adicionar

² Fedorka-Cray P.J., et al. “Efficacy of a cell extract from *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* serotype 1 against disease in swine.” *Infection and Immunity*. American Society for Microbiology. Vol. 58. No. 2. Pages 358-365. 1990.

un adyuvante. Sin embargo, dicha diferencia no concede un efecto técnico inesperado o ventaja al procedimiento actual.

Por su parte, D2 describe un método de obtención de composiciones de *A. pleuropneumoniae*, que comprende los pasos de cultivar el microorganismo, recoger el sobrenadante, filtrar el sobrenadante y mezclar el filtrado con un adyuvante Emulsigen®, útiles para el tratamiento de infecciones por *A. pleuropneumoniae*. Por lo tanto, la persona medianamente versada en la materia incluiría un paso de mezclado del filtrado de *A. pleuropneumoniae* con el adyuvante.

b. Frente a mis argumentos presentados en respuesta al primer y único examen de fondo, el Despacho afirma que el efecto asociado al uso de coadyuvantes como el Emulsigen® en composiciones inmunogénicas para aumentar la actividad, consiste en producir niveles más altos de anticuerpos y favorecer la aparición más rápida de inmunidad, lo cual es bien conocido por la persona medianamente versada en la materia³, y ya había sido divulgada por D2.

El Despacho también señala que D1 si divulga el efecto inmunogénico y protector, ya que D1 describe un sobrenadante de *A. suis* en condiciones de cultivo OD₆₅₀ 0,650, OD₆₅₀ 0,850, por lo tanto el efecto asociado era predecible.

3.3. En cuanto al arte previo citado por el Despacho, me permito realizar el análisis de nivel inventivo utilizando la aproximación “problema-solución”, que utiliza la SIC según sus propios lineamientos expresados en la Guía de la SIC.⁴

Ante todo, cabe resaltar que estos lineamientos expresan claramente que en el análisis de nivel inventivo “*debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando*”² (énfasis fuera del texto). Es decir, el examen de nivel inventivo debe realizarse evitando un análisis en retrospectiva, poniéndose en el lugar del inventor que aún no ha desarrollado el invento evaluado.

Adicionalmente, me permito resaltar que la Reivindicación 1 reclama una composición inmunógena contra una infección de *Actinobacillus suis*, que comprende: (a) el sobrenadante o sobrenadante filtrado recogido de uno o varios cultivos de *A. suis* cultivado entre OD₆₀₀ 0,755 y OD₆₀₀ 0,815; y (b) un adyuvante.

³ Url: <http://www.mvp-technologies.com/adjuvants/Emulsigen.pdf>

⁴ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2012, sección 2.13.5.1 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

A- Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

La SIC señala que D1 es el documento más cercano a la presente invención, porque divulga el sobrenadante de *A. suis* en condiciones de cultivo de OD₆₅₀ 0,650 y OD₆₅₀ 0,850. Sin embargo, tal y como se señala más adelante, el objetivo de D1 es identificar diferentes proteínas relacionadas con la citolisina RTX, pero no la obtención de una vacuna. Adicionalmente, el Despacho ignora las principales diferencias de D1 y la presente invención.

B- Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica cercano.

i) En este punto me permito señalar todas y cada una de las diferencias entre la presente invención y D1, a través de la siguiente tabla comparativa:

Invención	D1
Composición inmunogénica que comprende:	No menciona
(a) el sobrenadante o sobrenadante filtrado recogido de uno o varios cultivos de <i>A. suis</i> cultivado entre OD ₆₀₀ 0,755 y OD ₆₀₀ 0,815	Sobrenadante de <i>A. susi</i>
(b) un adyuvante	No menciona

De acuerdo con lo anterior, resulta evidente que existen dos diferencias estructurales fundamentales entre D1 y la composición de la presente invención, en tanto D1 no divulga la Densidad Óptica de los cultivos de *A. suis*, tal y como lo hace la invención, y adicionalmente, tampoco enseña o sugiere el uso de un adyuvante.

Adicionalmente, D1 describe ampliamente la caracterización molecular de la toxina RTX determinante de *Actinobacillus suis*, reconocidos por antisueros policlonales de conejo contra la hemolisina 104-kDa de *A. pleuropneumoniae* serotipo 1. Sin embargo, D1 no sugiere o enseña ninguna composición o potencial vacuna, tal y como la de la presente invención. La única referencia relevante que se hace con respecto a vacunas es en la página 2172, columna izquierda, último párrafo, donde se establece una hipótesis que la citolisina clonada de *A. suis* puede ser combinada con un epítoto proyectado en una vacuna, es decir, D1 sugiere una potencial vacuna recombinante, lo cual es completamente diferente a la composición de la presente invención.

Es decir, D1 no enseña ni sugiere que *Actinobacillus suis* podría ser utilizado en una composición inmunogénica, ya que el objetivo de D1 es la identificación de diferentes proteínas relacionadas con citolisinas RTX, incluyendo la clonación de ADN y secuenciación de genes *ashC* y *ashA*. Además, D1 no describe que *A. suis* mejore la protección de los bronquios de un sujeto, con una infección por *A. suis*. D1 sólo enseña que citolisina clonada de *A. suis* puede ser usado como un componente

de una vacuna para prevenir la pleuroneumonía, y que *A. suis* y *A. pleuropneumoniae* comparten epítopes de la membrana externa.

Así, me permito resaltar respetuosamente que las afirmaciones del Despacho, mencionando que la única diferencia entre el arte previo y la presente invención corresponde a la presencia del adyuvante, son equivocadas, toda vez que no está considerando todas las características esenciales de la composición aquí reclamada, es decir la OD del cultivo y la presencia de un adyuvante, para así poder obtener una composición inmunogénica.

En este punto, vale la pena preguntarse ¿Si D1 no menciona, en ninguna parte de su contenido, la OD del cultivo de *A. suis* junto con un adyuvante, y adicionalmente, se centra en la prevención de la pleuroneumonía, a la luz de qué enseñanza la persona medianamente versada en la materia estaría motivada a escoger el sobrenadante completo de *A. suis* junto con un adyuvante particular, para el tratamiento de infecciones por *A. suis*?

ii) En cuanto al procedimiento de la Reivindicación 6, me permito señalar que el Despacho ignora las principales diferencias de la invención con D1, tal y como se evidencia a continuación:

<i>Invención</i>	<i>D1</i>
Método que comprende:	
a) cultivar un cultivo de <i>Actinobacillus suis</i> entre OD ₆₀₀ 0,775 y OD ₆₀₀ 0,815	Cultivo de <i>A. suis</i>
b) recoger un sobrenadante del cultivo;	Recoger el sobrenadante
c) filtrar el sobrenadante para producir un filtrado; y	Filtrar el sobrenadante
d) mezclar el filtrado con un adyuvante.	No menciona

A partir de la anterior comparación, es claro que el Despacho deja de lado las principales diferencias del método de la invención con D1, y realiza un análisis circunstancial para llegar a la conclusión de que la presente invención carece de nivel inventivo.

Las principales diferencias en el método aquí reclamado y el divulgado en el arte previo son el cultivo de *Actinobacillus suis* entre OD₆₀₀ 0,775 y OD₆₀₀ 0,815 y la mezcla del filtrado con el adyuvante. Adicionalmente, el Despacho toma las características del método a comparar de la sección denominada en D1 como ensayo hemolítico crudo, en el cual después del filtrado del sobrenadante, éste se mezcla con una suspensión de eritrocitos, la cual se centrifuga, para posteriormente determinar una medida de la hemoglobina liberada. Es decir, el procedimiento de D1 además de ser diferente al método de la presente invención, es usado para determinar la actividad hemolítica, y no para realizar una composición inmunogénica. Por lo tanto, las

conclusiones del Despacho frente a las diferencias de los métodos de la presente invención y el arte previo, son erradas.

C- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

i) En cuanto al efecto técnico atribuible a la presente invención, me permito señalar que, la presente invención, en la tabla 7b, a continuación muestra el efecto inesperado de inhibir totalmente el crecimiento y proliferación bacteriana frente a otros tratamientos:

Tabla 7a. Número de animales positivos para *A. suis* en porcentaje dentro de los grupos de tratamiento por aislamiento bacteriano.

Grupo	Tratamiento	Tráquea	Bronquios	*Bazo	*Meninges	*Sangre del corazón
1	Células Enteras	6,67% (1/15)	13,33% (2/15)	0,00% (0/15)	6,67% (1/15)	6,67% (1/15)
2	Sobrenadante	6,67% (1/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)
3	OMP	6,67% (1/15)	13,33% (2/15)	6,67% (1/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)
4	APP	20,00% (3/15) 00	20,00% (3/15)	0,00% (0/15)	6,67% (1/15)	0,00% (0/15)
5	Desafío	20,00% (3/15)	26,67% (4/15)	6,67% (1/15)	6,67% (1/15)	6,67% (1/15)
*6	Estricto	6,67% (1/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)	0,00% (0/15)

De acuerdo con lo anterior, se observa que en ninguno de los animales que recibió la composición reclamada por la presente invención (grupo de tratamiento # 2) se da la proliferación de *A. suis* en los bronquios posterior al tratamiento, frente a los animales que recibieron los demás tratamientos, inclusive frente al grupo que recibió únicamente al agente patógeno (grupo de desafío #4).

Esto no hubiese resultado obvio para una persona medianamente versada en la materia, ya que a partir de D1 no se hubiese podido elucidar y desarrollar una composición basada en un sobrenadante de *A. suis* y un excipiente, que tuviese un efecto sobre los bronquios de los animales tratados al momento de ser inoculados con un agente patógeno, como bien lo propone, demuestra y desarrolla la presente invención. Tal y como se señala en el Capítulo Descriptivo la mejor protección ocurrió en los cerdos vacunados con vacunas de tipo prototipo de APP y sobrenadante. Comparativamente, ni las vacunas de células enteras ni las de omp o antígenos derivados de LPS proporcionaron mucha protección a partir de la exposición de *A. suis*.

ii) Adicionalmente, tal y como lo señala el PhD Jeremy Kroll (ANEXO 1) la ventaja inesperada de la invención es el reconocimiento de que en un momento determinado durante la fase logarítmica de crecimiento media-tardía de *A. suis*, por ejemplo a una densidad óptica de 0,775 a

0,815 a 600nm, el sobrenadante de acuerdo con la invención puede ser directamente cultivado sin ninguna etapa de procesamiento adicional (por ejemplo etapas de lavado o secado) como se enseña en el arte previo y ser opcionalmente inactivado, es decir, el uso directo de un sobrenadante no procesado de un cultivo de *A. suis* de un momento determinado de la fase logarítmica de crecimiento media-tardía.

D- Deducir el problema técnico objetivo.

Por consiguiente, el problema técnico resuelto por la presente invención no corresponde simplemente a proveer una vacuna alternativa a la ya conocida en D1, ya que D1 no proporciona vacunas y adicionalmente, se estaría ignorando los efectos técnicos alcanzados por la invención. Así, el problema técnico que resuelve la presente invención es proveer vacunas eficaces que inhiban el crecimiento y proliferación bacteriana de la infección por *A. suis*.

En cuanto al método, me permito señalar que el Despacho se equivoca al señalar que el problema técnico es la necesidad de un método alternativo al conocido en D1, ya que tal y como se demostró, D1 no divulga un método para obtener una vacuna, y además el Despacho deja de lado, por segunda vez, el efecto técnico del método de la invención. En ese sentido, el problema técnico es proporcionar un método de obtención de una vacuna sin ninguna etapa de procesamiento adicional, por ejemplo etapas de lavado o secado.

E- Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) Evidentemente, D1 no brinda las divulgaciones ni enseñanzas suficientes para que la persona medianamente versada en la materia se encontrara en capacidad de desarrollar las composiciones de la presente invención, pues si bien este documento describe un sobrenadante de *A. suis*, dicho documento no describe una vacuna que comprenda dicho sobrenadante y mucho menos con las características esenciales, tal y como en la presente invención.

En cuanto al método, tal y como se señaló anteriormente, D1 describe un método completamente diferente y con un objetivo distinto al de la presente invención.

Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia, con el fin de llegar a la presente invención, tendría que consultar un segundo documento del arte previo que supere de manera inmediata los siguientes obstáculos:

- ¿qué densidad óptica debe tener el cultivo de *A. suis* para obtener la composición de la invención?
- ¿qué adyuvante utilizar para la composición?
- ¿cómo usar los ensayos hemolíticos crudos de D1 para obtener una composición de vacuna?

ii) En este punto, me permito resaltar que la Guía de la SIC establece que se debe buscar un segundo documento del arte previo que lleve a la persona medianamente versada en la materia a obtener **de manera inmediata** la invención reclamada, y en caso de requerir experimentación adicional o corroboración de información, se entiende que el arte previo citado **no desvirtúa** el nivel inventivo de la presente invención.

De esta manera, me permito resaltar una vez más que D2 divulga una vacuna que contiene un extracto celular de *A. pleropneumoniae* mezclado con el adyuvante Emulsigen, sin embargo, a pesar de esta divulgación, D2 no enseña ni mucho menos sugiere la posibilidad de utilizar un sobrenadante de *A. suis* dentro de una composición inmunogénica.

De hecho, ninguno de los documentos citados por la Examinadora, enseña ni propone de manera clara que los sobrenadantes de cultivos celulares de *A. suis*, puedan tener un efecto inmunogénico y protector en sujetos (animales) que reciban una composición que los contenga.

De igual manera, el arte previo no motivaría a una persona medianamente versada en la materia a desarrollar una composición, donde los sobrenadantes se recogen de cultivos de *A. suis* que presentan una densidad óptica de OD₆₅₀ 0,775, OD₆₅₀ 0,815 junto con un adyuvante para conformar una vacuna eficiente y eficaz frente a una posible infección debida a *A. suis*, tal como se reclama en la presente invención.

En conclusión, partiendo de las enseñanzas divulgadas por el arte previo, una persona medianamente versada en la materia no podría haber obtenido la composición reclamada y protegida por la presente solicitud, por el contrario, se obtendrían preparaciones totalmente distintas a la composición de la invención aquí referida, debido a que al combinar a D1 con D2 se obtendría una metodología y por ende una composición muy distintos en cuanto a formulación y actividad, que ni siquiera contemplaría el uso de sobrenadantes de *A. suis* dentro de la misma, con la densidad óptica particular del cultivo. Por lo cual, la presente invención ciertamente tiene y reviste nivel inventivo.

iii) En cuanto al método de obtención de la vacuna, tal y como ya se ha mencionado, D2 no enseña o sugiere el uso de un cultivo de *A. suis*, y mucho menos que dicho

cultivo tenga una densidad óptica de densidad óptica de OD₆₅₀ 0,775, OD₆₅₀ 0,815. Incluso si se tomara a D2 como el arte previo más cercano a la Reivindicación 6 de la invención, D1 no resuelve los obstáculos de la densidad óptica necesaria para llegar al método de la invención.

iv) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos.⁵ Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo.**⁶ De manera similar, la Guía de la SIC establece que para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”⁷ (énfasis fuera del texto). Nada de lo establecido por el MAP o la Guía de la SIC sucede en el presente caso, toda vez que las composiciones y el método que se reclaman en la presente solicitud no pudieron haber sido predichos con éxito a partir del arte previo que cita el Despacho.

En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1-D3, la persona medianamente versada en la materia no obtendría las composiciones y el método, ni podría esperar que al obtener dichas composiciones, éstas presentasen las propiedades descritas.

v) Nuevamente, acerca del análisis realizado por el Despacho, me permito señalar que la guía de la SIC establece que “*el estado de la técnica se debe examinar sin el beneficio del conocimiento ofrecido retrospectivamente por la invención reivindicada. La indicación o la sugerencia que permita llegar a la invención reivindicada deben proceder del estado de la técnica o de los conocimientos generales de la persona del oficio normalmente versada en la materia, y no basarse en la divulgación del solicitante*”. Así mismo, establece que “*el examinador de patentes deberá esforzarse por hacer una evaluación práctica conforme a la realidad. Deberá tener en cuenta todo lo que se sabe en cuanto a los antecedentes de la invención reivindicada y dar el valor justo a los argumentos o pruebas pertinentes presentados por el*

⁵ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, sección 10.2.1 Ejemplo 1

⁶ *Ibidem.*, sección 10.8.1.

⁷ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

solicitante”⁸. En el presente caso, es evidente que el análisis que realiza la SIC se encuentra en total contravía de las citadas disposiciones, puesto que no realiza un análisis de nivel inventivo objetivo y sin sesgos, toda vez que se puede apreciar a lo largo de la resolución aquí recurrida que el Despacho busca elementos aislados del arte previo que coincidan con las características estructurales de los compuestos aquí reclamados para desvirtuar su patentabilidad.

Tal es así, que el Despacho sostiene que, a partir de un método para evaluar la actividad hemolítica, se puede llegar a obtener una vacuna tal y como la de la presente invención, simplemente usando las etapas de dicho método que se acomodan a los pasos del método de la invención, y que además se puede deducir la densidad óptica necesaria.

Por lo tanto, resulta importante señalar que el análisis de nivel inventivo no puede estar basado en si es o no posible obtener la invención reclamada, pues claramente era posible, toda vez que las composiciones y el método reclamados en la presente solicitud ahora existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna). En otras palabras, para la fecha de prioridad aquí reclamada, la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a la composición y al método de la presente invención. Sin embargo, la cuestión a determinar es si la persona medianamente versada en la materia, a la fecha de prioridad aquí reclamada, lo habría realizado, motivado por el conocimiento general y estimulado por el arte previo. De nuevo, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a las conclusiones y combinaciones que menciona la Examinadora en su examen de fondo sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada, lo cual no es aceptable de acuerdo con los lineamientos de la SIC.

En conclusión, de acuerdo con el análisis realizado en favor del nivel inventivo de la presente solicitud, éste se reconoce claramente, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte reconocería que los compuestos aquí reclamados resultan ser no predecibles del arte previo citado, lo cual, sumado al hecho que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar los compuestos de la presente invención de manera específica, sustentan la idea que la materia reclamada en la presente solicitud reviste nivel inventivo.

⁸ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.13.6.3, página 137 (disponible en http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

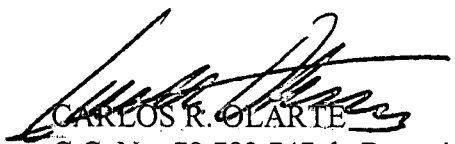
OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esta Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Adjuntos: Capítulo Reivindicatorio Modificado.
 Recibo de pago por modificación.
 ANEXO 1: Declaración de PhD Jeremy Kroll

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Recurso de Reposición)

1. Una composición inmunógena contra una infección de *Actinobacillus suis*, que comprende:
 - a) el sobrenadante o sobrenadante filtrado, recogido de uno o varios cultivos de *A. suis* cultivado entre OD₆₀₀ 0,755 y OD₆₀₀ 0,815; y
 - b) un adyuvante.
2. La composición inmunógena de la Reivindicación 1, en la que el sobrenadante o el sobrenadante filtrado está esencialmente libre de células de *A. suis*.
3. La composición inmunógena de la Reivindicación 1, en la que el sobrenadante está inactivado.
4. La composición inmunógena de la Reivindicación 3, en la que el sobrenadante es inactivado con formalina.
5. La composición inmunógena de cualquiera de las Reivindicación 1 a 4, en la que el adyuvante es una emulsión aceite en agua que incorpora bromuro de dimetildioctadecilamonio.
6. Un método para preparar la composición inmunógena la Reivindicación 1 que comprende:
 - a) cultivar un cultivo de *Actinobacillus suis* entre OD₆₀₀ 0,775 y OD₆₀₀ 0,815;
 - b) recoger un sobrenadante del cultivo;
 - c) filtrar el sobrenadante para producir un filtrado; y
 - d) mezclar el filtrado con un adyuvante.
7. El método de la Reivindicación 6, que comprende además inactivar el sobrenadante.
8. El método de la Reivindicación 7, en el que el sobrenadante es inactivado antes de mezclar con el adyuvante.
9. El método de la Reivindicación 6, en el que el adyuvante es una emulsión aceite en agua que incorpora bromuro de dimetildioctadecilamonio (DDA).

10. Un kit que comprende:
- a. un sobrenadante filtrado, preparado por el crecimiento del cultivo de *Actinobacillus suis* entre OD₆₀₀ 0,775 y OD₆₀₀ 0,815, recoger el sobrenadante del cultivo y filtrar el sobrenadante, de tal forma que dicho sobrenadante se encuentra esencialmente libre de células de *A. suis*;
 - b. un adyuvante.

DECLARATION

I, Dr. Jeremy Kroll, hereby declare that:

1. I have a Ph.D. in Microbiology from Iowa State University, and I have been, and I am currently, engaged in the study of microbiology in development of vaccines for the treatment of swine disease employed by Boehringer Ingelheim Vetmedica Incorporation, Ames, Iowa, USA.
2. Since 1997, I have been engaged in the development of swine vaccines for swine, currently in the position of International Project Leader in the Department of Biological R&D, Boehringer Ingelheim, Ames, Iowa.
3. I am a co-inventor of the invention described and claimed in granted US Patent No. 8,563,005 (hereinafter the '005 Patent) and I am familiar with the related international patent application WO 2011/059950 and its corresponding EP patent application EP 2 498 813.
4. In my capacity as Research Scientist IV (2005-2010) and Senior Associate Director, International Project Leader (2010-present), I oversee the global development and commercialization of vaccines for swine, and of the *A. suis* vaccine in particular.
5. The *A. suis* strain KSU-1 used in our proof of concept study in Example 1, was publically available from the Kansas State University Veterinary Diagnostic Laboratory (VDL), a facility which is open and available to the public. Pure culture isolates of *A. suis* were obtained from Kansas State University, VDL in October 2007. Kansas State University is a known

repository of animal bacterial and viral field isolates which are available for evaluation by the public. For reasons that will be discussed below, other *A. suis* isolates are suitable for the methods disclosed and claimed in the underlying invention.

6. As a matter of fact, as stated in the specification of '005 Patent, *A. suis* has limited genetic and phenotypic diversity:

[0004] *Actinobacillus suis* is an opportunistic, gram-negative, non-motile, aerobic and facultative anaerobic coccobacillus that colonizes the upper respiratory tract. Genotyping of *A. suis* isolates recovered from clinical cases in the North American swine herds has revealed a **limited genetic variability**, with only 13 strains being identified among 74 isolates recovered from 29 different herds. The Simpson's diversity index (also known as species diversity index, see Simpson, 1949) for *A. suis* genotypes is 0.64, meaning that **a random isolate has a 64% chance of being included in a unique genotype group** using for example BOX-PCR (Simpson, 1949; Versalovic et al, 1991; Oliveira et al, 2007). Compared with *H. parasuis*, for example, which has a diversity index of 0.93 (Oliveira et al, 2007), *A. suis* is relatively clonal.

[0005] The phenotypic diversity of *A. suis* is also relatively limited. **Only 2 serovars, namely O1 and O2 (Rullo, Papp-Szabo and Michael, 2006), and three capsular types, K1-3, have been described so far.** Pathogenicity studies suggest that isolates from serogroup O2 tend to be more virulent than O1 isolates (Slavic, DeLay and Hayes, 2000). Serotyping of *A. suis* isolates used for autogenous vaccine production also confirms that a higher percentage of O2 isolates were associated with clinical disease compared with O1 isolates (Slavic, Toffner, and Monteiro, 2000).
(see also WO 2011/059950; paragraph [0005] and [0006])

This limited genetic and phenotypic diversity of *A. suis* was also known in the prior art at the time of the invention. Bada R and co-workers (Veterinary Microbiology 1996, 51: 393-396) reported the biochemical and antigenic characteristics of a total of 50 *A. suis* isolates. They could show that there was

no major biochemical difference among equine and porcine *A. suis* isolates and that porcine isolates were antigenically homogenous sharing the same antigenic determinants with equine isolates.

It was only about a year later that van Ostaaijen J et al. (J Clin Microbiol 1997, 35(5): 1131-1137) confirmed the findings of Bada R and co-workers in a comprehensive biochemical and immunological testing. A total of 66 *A. suis* isolates were collected over a 10-year period, and the authors could show that *A. suis* isolates recovered from both healthy and diseased swine with a variety of different clinical conditions are genotypically and phenotypically very homogenous appearing to share the same major surface antigens.

7. Therefore, as understood in the art at the time of invention, that because of such genotypic and phenotypic homogeneity between *A. suis* isolates, and the high level of cross-reactivity of antiserum to the isolates in either of the two major serogroups "O" and "K", there was an expectation that our disclosed methods could be used for developing a supernatant based vaccine using any *A. suis* isolate and achieve the same result when challenged with a heterologous strain of *A. suis*.
8. Consequently, the underlying invention is not particularly related to one particular strain of *A. suis* - rather the invention is directed to the preparation of any *A. suis* strain by the described methods. Moreover, at the time of invention there were no commercial vaccines available for the control of *A. suis*, and most field veterinarians relied on autogenous vaccines and antimicrobial treatments to control disease.

9. Prior to the date of this invention, standard practice in the field was to harvest whole cells of *A. suis* for the preparation of an inactivated vaccine, a subunit vaccine comprising isolated outer membrane proteins, or a live vaccine with cross-protective toxins to those produced by *A. suis* (See e.g., INGELVAC® APP-ALC vaccine). The unexpected advantage of our disclosed approach lies in the recognition that at a particular time point during mid-late log phase growth of *A. suis*, i.e. at optical densities (OD) from 0.775 to 0.815 at 600 nm, the supernatant according to this invention could be directly harvested without any further processing steps (such as precipitation and/or washing steps) as taught in the cited prior art and optionally inactivated. Thereby, a comparable if not superior vaccine is provided which protected animals against infection with the disease. See for example in the specification:

[0063] Overall the best protection occurred in the pigs vaccinated with the APP and supernatant prototype vaccines. Comparatively, ***neither the whole cell nor omp vaccines or LPS derived antigens provided much protection from A. suis challenge.*** Details of the challenge study are provided in the Examples below. (see also WO 2011/059950; paragraph [0064])

10. Furthermore, as regard the cited prior art document Burrows LL et al. (Infection and Immunity 1992, 60: 2166-2173) lengthy discusses the molecular characterization of RTX toxin determinants from *A. suis*, recognized by rabbit polyclonal antisera against the 104-kDa hemolysin from *A. pleuropneumoniae* serotype 1. However, the entire scientific paper is silent about any potential vaccine according to the present invention. The only relevant reference to vaccines is on page 2172, left column, last full

paragraph: it is hypothesized that a cloned *A. suis* cytolysin may be combined with a future screened epitope in a subunit vaccine. In other words, the authors hypothesize about a potential recombinant vaccine – which is in great contrast to the present invention – where we use an unprocessed supernatant of a specific mid-late log phase grown culture of *A. suis*, that does not stem from a recombinant bacterium/bacterial strain!

11. Prior art document Devenish J and co-workers (Infection and Immunity 1990, 58: 3829-3832) discuss the outcome of an injection-based vaccination approach where the isolated purified 104kDa hemolysin from serotype 1 *A. pleuropneumoniae* CM-5 strain was subcutaneously and intravenously injected in pigs. The scientific article illustrates in detail how the 104-kDa hemolysin was isolated and purified before being injected in the pigs. However, the entire document is silent about any potential vaccine according to the present invention, i.e. the direct use of an unprocessed supernatant of a specific mid-late log phase grown culture of *A. suis*, a bacterium that is different to *A. pleuropneumoniae*.
12. Document Fedorka-Cray PJ et al., (Infection and Immunity 1990, 58: 358-365) disclose the clinical efficacy of a cell extract obtained from *A. pleuropneumoniae* (and not *A. suis*) against the disease in swine. Similar to the work of authors Devenish J et al. supra Fedorka-Cray PJ and co-workers did not use directly an unprocessed supernatant but performed a protein precipitation – the yielded precipitate was dissolved and dialyzed before being mixed with adjuvant and injected to the animals.

13. In summary, it is therefore respectfully submitted that above cited prior art documents neither anticipate nor render obvious the teaching of the present invention, i.e. the direct use of an unprocessed supernatant of a specific mid-late log phase grown culture of any *A. suis* isolate.

Dated: 12 Feb. 15

A handwritten signature in black ink, appearing to read "E. J. Walp", is written over a horizontal line.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0026354

Bogotá D.C., Marzo 05 de 2015 - 11:11:40

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	668595351	04/03/2015	5.090.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA		132.000.00	132.000.00
				\$132.000.00

SON: **CIENTO TREINTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-076692- -00012-0000

Fecha: 2015-03-10 16:39:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 21

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 5 de 2015 - 11:11:44