

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-090260- -00014-0000

Fecha: 2011-01-04 16:13:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYH Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 30

Re: PI.-**WYETH**.-Solicitud de Patente de Invención Fase Nacional PCT para
"VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTES".-Clase **A61K 39/108**.-
Expediente número **05-090.260**.-

1. Yo, **ALICIA LLORED RICAURTE**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, abogada titulada e identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad **WYETH**, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, y domiciliada en Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, atentamente manifiesto a usted que interpongo **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución Número **67811**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 30 de Noviembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 15 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHO

(1) El 7 de Septiembre de 2005 se presentó ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio (en adelante *SIC*), una solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) para **"VACUNAS BOVINAS CON ADYUVANTES"**, a nombre de **WYETH**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América y domiciliada en Madison, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América.

(2) La solicitud mencionada fue admitida a trámite por este Despacho en vista del cumplimiento de los requisitos establecidos en la ley, siéndole otorgado el número de radicación **05-090.260**.

(3) Mediante Oficio No. 9992 notificado por fijación en lista de 28 de Octubre de 2005, la *SIC* emitió un auto de forma solicitando la copia del documento en el que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante, de acuerdo con el Artículo 26-k de la Decisión Andina 486.

(4) Mediante memorial de 24 de Noviembre de 2005, se allegó el documento que acredita de traspaso de los derechos de los inventores a favor del solicitante.

(5) En vista del debido cumplimiento de los requisitos formales, el extracto de la solicitud de la referencia apareció publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial No. 566 de fecha 31 de Julio de 2006, surgiendo para el solicitante la carga de solicitar la realización del examen de patentabilidad de la invención cuya protección se pretende, así como la de pagar la correspondiente tasa administrativa. El solicitante, estando dentro del término previsto, mediante memorial de fecha 15 de Enero de 2007 solicitó dicho examen, adjuntando el recibo de pago que acreditaba la cancelación de la tasa administrativa mencionada.

(6) Posteriormente y en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, la SIC expidió el Concepto Técnico No. 1216, notificado por fijación en lista de 17 de Agosto de 2007, mediante el cual le fueron comunicadas al solicitante las objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento de los requisitos de Claridad de la Solicitud¹, Excepciones a la Patentabilidad², Novedad³ y Nivel Inventivo⁴ con base en las enseñanzas del documento US 5730989 (D1).

(7) Mediante memorial de 2 de Noviembre de 2007, se solicitó un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto anteriormente mencionado, adjuntando el recibo de pago que acreditaba la cancelación de la respectiva tasa administrativa.

(8) Estando dentro del término otorgado, el solicitante dio respuesta oportuna al requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 21 de Diciembre de 2007, refiriéndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 1216 respecto de la falta de Claridad de la Solicitud, Excepciones a la Patentabilidad, Novedad y Nivel Inventivo.

(9) No obstante lo anterior, y nuevamente en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, el día 4 de Septiembre de 2009, la SIC expidió el Concepto Técnico No. 2945, mediante el cual le fueron notificadas al solicitante nuevas objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento de los requisitos de Claridad de la Solicitud para el capítulo reivindicatorio y Nivel Inventivo, con base en las enseñanzas de los documentos US 5730989 (D1) ya citado y HU 38840 (D2), reconociendo el cumplimiento de los requisitos de Claridad de la Solicitud para la memoria descriptiva y Novedad objetados en el Concepto Técnico No. 1216.

(10) El solicitante dio respuesta oportuna al segundo requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 1 de Diciembre de 2009, refiriéndose a cada

¹ Decisión Andina 486 de 2000, Artículos 28 y 30.

² Ibid., Artículo 20

³ Ibid., Artículo 16.

⁴ Ibid., Artículo 18.

una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 2945 respecto de la falta de Claridad y de Nivel Inventivo de la solicitud bajo estudio.

(11) No obstante lo anterior, y nuevamente en virtud del Artículo 45 de la Decisión Andina 486 de 2000, el día 19 de Febrero de 2010, la SIC expidió el Concepto Técnico No. 195, mediante el cual le fueron notificadas al solicitante nuevas objeciones formuladas por ese Despacho respecto del cumplimiento de los requisitos de Novedad y Nivel Inventivo, con base en las enseñanzas del documento US 5730989 (D1) ya citado.

(12) Mediante memorial de 14 de Mayo de 2010, se solicitó un plazo de treinta (30) días para dar respuesta al auto anteriormente mencionado, adjuntando el recibo de pago que acreditaba la cancelación de la respectiva tasa administrativa.

(13) Estando dentro del término otorgado, nuevamente el solicitante dio respuesta oportuna al tercer requerimiento realizado bajo el Artículo 45 de la Decisión Andina 486 el día 29 de Junio de 2010, refiriéndose a cada una de las objeciones expuestas por ese Despacho en su Concepto Técnico No. 195 respecto de la falta de Novedad y de Nivel Inventivo de la solicitud bajo estudio.

(14) No obstante lo anterior, la SIC expidió la Resolución Número **67811**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, el 30 de Noviembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 15 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente solicitado para la invención contenida en el expediente de la referencia, aduciendo el incumplimiento del requisito de Nivel Inventivo únicamente, en vista de las enseñanzas del documento US 5730989 (D1).

Son los hechos aquí enunciados los que dan lugar al presente recurso de reposición, sustentado en los siguientes:

3. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Como fundamento de mi recurso me permito manifestar ante ese Despacho que la expedición y el contenido de la Resolución Número **67811** se constituye en una clara violación del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que desconoce el efectivo cumplimiento del requisito de Nivel Inventivo para la invención contenida en el expediente de la referencia, cuya protección se pretende en los términos de la mencionada Decisión 486 de 2000, tal y como se demostrará a continuación:

Desconocimiento del Nivel Inventivo del objeto reclamado en las Reivindicaciones 1 a 11 de la solicitud y violación del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Tal como se desprende de la lectura de la Resolución No. **67811** ahora impugnada, el examinador técnico a cargo del presente caso no consideró en forma objetiva los

argumentos presentados por mi representada en las diversas respuestas allegadas a ese Despacho, por medio de los cuales se demostró en forma contundente que una persona versada en la materia no podría llegar en forma obvia o evidente a la composición de vacuna reivindicada en la solicitud ahora denegada a partir de las enseñanzas de la referencia US 5730989 (D1), toda vez que existen diferencias técnicas fundamentales entre la materia revelada en dicho documento y el objeto de la invención bajo discusión, tal como fue claramente señalado a lo largo del trámite administrativo surtido ante esa Oficina.

Sin embargo, antes de presentar los argumentos técnicos que permiten demostrar la altura inventiva de la solicitud denegada, me permito como primera medida, y dada la importancia del hecho que se expone a continuación dentro del estudio de patentabilidad de la invención, señalar de manera particular tanto a ese Despacho como al Examinador técnico a cargo del estudio del presente caso **que debido a un error tipográfico de carácter involuntario en el capítulo reivindicatorio presentado con mi respuesta de Diciembre 1 de 2009, se eliminó la expresión "e hidróxido de aluminio" de la reivindicación 1, error que se mantuvo en la reivindicación 1 modificada con mi respuesta de Junio 29 de 2010 y que corresponde a la estudiada y ahora negada por ese Despacho.**

Frente a este hecho en particular, me permito dirigir la atención del Despacho a los siguientes hechos que permiten demostrar que la mencionada omisión corresponde a un error involuntario:

(i) En mi memorial de 21 de Diciembre de 2007 se señalaron las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, señalando en forma explícita que "*Reivindicación 1: Se ha especificado que la composición de vacuna es de carácter inyectable y se ha definido el adyuvante de aceite metabolizable como una combinación que comprende el aceite metabolizable **e hidróxido de aluminio**"⁵;*

(ii) En ese mismo memorial de Diciembre 21 de 2007, se señaló en diversas oportunidades que el sustento para dicha modificación se puede encontrar en el Ejemplo 2 de la memoria descriptiva tal como fue originalmente presentada;

(iii) A partir de la lectura del numeral tercero de mi respuesta de Diciembre 1 de 2009, es claro que dentro de las modificaciones allí descritas no se señala la eliminación de la expresión "*e hidróxido de aluminio*" como parte de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio;

(iv) En ese mismo memorial de Diciembre 1 de 2009, se exponen diversos argumentos dirigidos a demostrar que las referencias citadas en ese momento no revelan las características técnicas de la invención reclamada, tal como se puede apreciar en la

⁵ Cita textual de la modificación explicada en el numeral 2 de la primera página del escrito de respuesta de Diciembre 21 de 2007.

siguiente cita textual del primer párrafo de la página 5 de dicho escrito, en donde se señala que: *"De este modo, la persona medianamente versada en la materia no podría proponer el cambio de un aceite mineral a un aceite metabolizable a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2, lo cual evidencia el nivel inventivo de la presente solicitud. **Resulta aún más importante resaltar que en ninguna parte del estado del arte se describe, se sugiere o se motiva al técnico medianamente versado en la materia a preparar una composición de vacuna que contenga E. Coli O157:H7 muerta o inactivada junto con un aceite metabolizable e hidróxido de aluminio como adyuvante**"*;

(v) Algo similar a lo anteriormente resaltado ocurre con la última respuesta de 29 de Junio de 2010, en la que se puede observar que las modificaciones realizadas para superar la objeción de novedad previamente establecida corresponden a la definición del aceite metabolizable de la composición, pero nunca se señala la eliminación de la expresión "e hidróxido de aluminio"; y

(vi) Tal como se ha señalado previamente, a partir de la lectura de la memoria descriptiva es claro que la composición de vacuna de la invención debe comprender hidróxido de aluminio como parte del sistema adyuvante que proporciona los inesperados beneficios aportados por la invención, tal como se puede apreciar de manera específica en el Ejemplo 2 de la solicitud, razón por la cual la inclusión de dicho componente fue aceptada por ese Despacho tal como consta en el folio 107 del Concepto Técnico No. 2945 de 4 de Septiembre de 2009 (acápites de modificaciones aceptadas).

En este sentido, considero importante mencionar que en opinión del solicitante es evidente que los datos experimentales aportados en la memoria descriptiva **son la mejor prueba para demostrar que se cometió un error tipográfico de carácter involuntario al preparar la copia del capítulo reivindicatorio modificado allegado con mi memorial de Diciembre 1 de 2009**, toda vez que no tiene ningún sentido técnico, ni práctico en términos del trámite surtido ante esa Oficina, presentar una serie de datos que demuestran el aporte de la composición de vacuna de la invención pero que exhiben una composición que no corresponde a las definiciones preferidas a las que se limitó el alcance de protección solicitado.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención de esa Oficina al contenido del Artículo 34 antes mencionado, en el cual se establece al pie de la letra lo siguiente:

"Artículo 34.- El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material"
(énfasis añadido).

Con base en todo lo anterior, de manera respetuosa se solicita a ese Despacho que conceda el privilegio de patente solicitado, teniendo en cuenta la corrección hecha del mencionado error tipográfico dado que la misma debe hacer parte del texto de la reivindicación 1, por las razones antes descritas.

Adjunto al presente escrito me permito allegar una copia del Capítulo Reivindicatorio, donde el error involuntario señalado ha sido corregido, Capítulo que deberá ser tenido en cuenta por este Despacho.

Ahora bien, una vez realizada la anterior aclaración y corrección, me permito dirigir la atención del Despacho a las siguientes consideraciones técnicas, que permiten demostrar no solo la altura inventiva de la composición de vacuna bovina de la solicitud frente al documento D1 señalado como estado de la técnica más cercano, sino que además evidencian el erróneo análisis de patentabilidad realizado por el examinador técnico y que, por lo tanto, no puede constituir fundamento alguno para denegar el privilegio solicitado.

(I) El problema técnico:

De conformidad con los argumentos expuestos a lo largo del presente proceso, el solicitante ha llamado en diversas ocasiones la atención del examinador al hecho de que la referencia D1 y la presente invención **se encuentran dirigidas a resolver problemas técnicos completamente diferentes**, razón por la cual la persona versada en la materia que parta de una vacuna para humanos carecería de elementos de juicio reales que le permitieran llegar en forma obvia a la vacuna bovina de la solicitud ahora rechazada, sin importar que dichas vacunas contengan como elemento en común la cepa de *E. coli* O157:H7, toda vez que aquellos normalmente versados en el campo de la inmunología saben que: (i) cualquier variación en una composición de vacuna puede afectar significativamente la respuesta inmune a dicha composición, bien sea en términos de sus componentes o su ruta de administración, y (ii) más importante aún, **que el organismo objetivo de la vacunación resulta fundamental al momento de diseñar la composición de vacuna de interés, toda vez que los sistemas inmunológicos de especies diferentes responden también en forma diferente al mismo antígeno**, razón por la cual **una persona interesada en desarrollar una vacuna inyectable para ganado bovino no podría alcanzar tal objetivo a partir de una composición de vacuna oral para humanos** como la revelada en D1.

No obstante lo anterior, y de manera sorprendente, en la Resolución ahora impugnada se ha establecido que *"De aquí, que el uso y la inmunogenicidad de la vacuna que incluye el mismo principio activo descrito en D1 no tenga un efecto sorprendente sobre la base de que dicha cepa afecta de manera similar el sistema inmune del grupo*

biológico común, en este caso mamíferos, como lo son ratones, vacas y humanos cuando son atacados por el mismo organismo" (primer párrafo de la página 6 de la Resolución ahora impugnada, énfasis añadido), lo que a todas luces corresponde a una tremenda generalización sin sustento técnico para tratar de afectar la altura inventiva de la composición revelada por mi representada, toda vez que el "grupo biológico común" al que se hace referencia corresponde **a la totalidad de la clase de los mamíferos**, hecho que resulta desconcertante para mi representada puesto que le resta toda seriedad a la discusión técnica que realmente debería plantearse en un análisis de patentabilidad objetivo.

Con el fin de demostrar lo anterior, me permito dirigir la atención de esa Oficina a la información que acerca del concepto de mamíferos proporciona una fuente de consulta general como lo es "Wikipedia", una enciclopedia de libre acceso en Internet, con el fin de demostrar que **no es técnicamente correcto argumentar como parte de un estudio de patentabilidad que se espera la misma respuesta inmune por un antígeno particular para toda una clase de especies**, tal como ha sido manifestado en la Resolución No. 67811 y que por lo tanto "no se encuentra motivación para que una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica pensara que dicha vacuna **no sería efectiva tanto en humanos como en ganado, teniendo en cuenta las diferencias evidentes en cuanto a su formulación**" (primer párrafo de la página 6 de la Resolución ahora impugnada, énfasis añadido). Se señala en Wikipedia la siguiente información acerca de los mamíferos:

"Los **mamíferos (Mammalia)** son una clase de vertebrados amniotas homeotermos (de "sangre caliente"), con pelo y glándulas mamarias productoras de leche con la que alimentan a las crías...

Se conocen unas 5.416 especies actuales,¹ de las cuales 5 son monotremas,² 272 son marsupiales³ y el resto, 5.139 son placentarios.

Es tal la diversidad de la clase que para un profano sería difícil establecer con claridad qué especie es mamífera y cuál no. Para ilustrar con un ejemplo esta diversidad fenotípica, anatomo-fisiológica y etológica, basta relacionar algunas de sus especies como el ser humano (*Homo sapiens*), un canguro rojo gigante (*Macropus rufus*), una chinchilla (*Chinchilla lanigera*), una ballena blanca (*Delphinapterus leucas*), una jirafa (*Giraffa camelopardalis*), un lémur de cola anillada (*Lemur catta*) o un jaguar (*Panthera onca*)⁶.

De conformidad con lo anterior, ese Despacho podrá apreciar que la **extrapolación** realizada por el examinador de acuerdo con la cual la composición de D1 pensada para, más no probada en, humanos, debería resultar efectiva entonces para cualquier especie animal dentro del "grupo biológico" de los mamíferos corresponde a una afirmación que no puede ser considerada como técnicamente fundamentada ni objetiva dentro del campo de

⁶ Apartes tomados de la información proporcionada en el sitio en Internet: <http://es.wikipedia.org/wiki/Mammalia>

la inmunología, tal como lo reconocería cualquier persona normalmente versada en dicha materia.

Más importante aún, si en gracia de discusión se aceptara el argumento expuesto en la Resolución ahora impugnada acerca de la evidente aplicación en ganado bovino, o cualquier otra especie animal dentro de la clase de los mamíferos, de una composición que contenga como principio activo *E. coli* O157:H7, debe tenerse presente que **el documento D1 es totalmente silencioso acerca de la necesidad de contar con un sistema adyuvante como el desarrollado por el solicitante para la composición de la invención, así como tampoco proporciona alguna motivación para variar la ruta de administración oral allí descrita por una ruta parenteral como la revelada en la solicitud ahora denegada**, de forma tal que las enseñanzas de la referencia citada no pueden proporcionar a la persona versada en la materia información técnica que la condujera en forma obvia o evidente a una composición de vacuna con las características técnicas diferenciadoras y propias de la materia objeto de la invención rechazada, lo cual es una consecuencia directa del hecho de que D1 y la invención **se encuentran dirigidas a solucionar problemas técnicos muy diferentes**, tal como fue oportunamente expuesto y demostrado en las diversas respuestas presentadas ante los requerimientos de esa Oficina.

Sobre este particular, me permito señalar que la presente solicitud revela composiciones de vacuna inyectable para el tratamiento de infecciones ocasionadas por *E. coli* O157:H7, con la finalidad de proporcionar un **producto veterinario dirigido al tratamiento del ganado bovino con el fin de evitar el contagio humano a través del consumo de carne contaminada**.

En este sentido, me permito citar las enseñanzas de la memoria descriptiva de la presente solicitud, específicamente desde la página 2 línea 17 hasta la página 3 línea 20, en donde se señala que:

"... Debido al procesamiento a granel de ganado sacrificado y el bajo número de E. coli O157:H7 (10-100) necesario para infectar a un humano, E. coli O157:H7 permanece como un problema serio de salud. Se ha enfocado la investigación en métodos mejorados para detectar y subsecuentemente matar E. coli O157:H7 en la matanza, alterando la dieta del ganado para reducir el número de E. coli O157:H7 intestinal, inmunizar a los animales para prevenir la propagación de E. coli O157:H7. Todavía pensado, ocasionalmente, y con algunas consecuencias de salud, económicas y públicas desastrosas, E. coli O157:H7 se desliza a través de redes, y, en combinación, casi siempre, con error humano (cocido inesperado o contaminación cruzada), causa estragos. Por los últimos años, científicos, ganaderos, periodistas, personal asociado, representantes gubernamentales y oficiales de plantas empacadas han indicado que hay un mandato para granjeros/rancheros para asumir la responsabilidad para intentar activamente el prevenir (o por lo menor minimizar) el riesgo de que ganado sacrificado pueda portar patógenos transportados en alimentos en la planta de empacamiento, dentro o en sus cuerpos. Se

ha postulado que: (a) limpiar los animales puede reducir las probabilidades de presencia de patógenos en carcasas, cortes y productos de res finales, (b) Buenas Prácticas de Higiene, o Buenas Práctica de Producción, pueden ayudar para presentar animales más limpios para matanza, y (c) el impacto de intervenciones seleccionadas y prácticas de manejo para minimizar la presencia de patógenos transportados en alimentos sobre y en ganado sacrificado debe ser investigado. ...".

En este sentido, y como también ha sido señalado en la memoria descriptiva de la solicitud ahora rechazada, *"permanece el reto para producir una vacuna para prevenir efectivamente colonizaciones de E. coli O157:H7 en animales rumiantes, particularmente bovinos, que pueden ser pasados a través de sus cadáveres en el suministro alimenticio humano"* (líneas 13 a 17 de la página 4 de la descripción), reto respecto del cual se deben tener en cuenta ciertas consideraciones, como por ejemplo que *"el problema de diseñar una nueva vacuna es que una vacuna bacteriana viva puede carecer potencialmente de suficiente seguridad en un huésped objetivo dado, y que una vacuna bacteriana muerta o inactivada puede carecer potencialmente de la capacidad para estimular una respuesta inmunológica suficientemente segura. Comúnmente, un adyuvante o compuesto inmunogénicamente estimulante es usado en combinación con una bacteria muerta o inactivada en una composición de vacuna para obtener eficacia aceptable. Sin embargo, la seguridad para el huésped objetivo es con frecuencia comprometida por la adición de un adyuvante"* (página 5, líneas 23 a página 6, línea 8 de la memoria descriptiva). Adicionalmente, debido a que el destino final de la carne de animales vacunados es su venta a los consumidores, es entonces *"altamente deseable minimizar las reacciones de sitio de inyección las cuales impactan adversamente la calidad de la carne de un animal el cual es vendido para consumo humano"* (líneas 13 a 16 de la página 6 de la descripción).

Siendo pues evidente de lo anterior, que **el problema técnico de la presente solicitud está relacionado con la eliminación o prevención de la contaminación del ganado bovino por la bacteria *Escherichia coli* O157:H7, de tal forma que los productos cárnicos no sean posibles focos de contaminación humana.**

En este sentido, el solicitante resuelve el problema técnico planteado a partir de una **composición de vacuna inyectable que inhibe la infección de bovinos** por la bacteria *E. coli* O157:H7, siendo dicha vacuna compuesta por un componente inmunogénicamente activo que consiste de ***E. coli* O157:H7 inactivada o muerta entera**, un adyuvante seleccionado del grupo que consiste de **aceite SP, Emulsigen, Montanide 264, 266, o 26, Aceite de Cacahuete o escualeno** y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable, de forma tal que **el sistema adyuvante no genere reacciones en la zona de aplicación de la vacuna que puedan comprometer la calidad de la carne.**

Ahora bien, el citado documento D1, específicamente desde la columna 2 líneas 11 a 33 del capítulo descriptivo señala que:

"... Sin embargo, nadie ha determinado si los anticuerpos de cadena lateral-O que son epítopes específicos de *E. coli* O157:H7, o alguna otra EHEC, puedan ser generados por vacunación oral con una vacuna que comprenda una cepa de *E. coli* O157:H7 inactivada (o una bacteria similar como *Shigella flexneri* o *Salmonella enteritidis*). **Un inconveniente de la administración de una vacuna oral, ha sido el desagradable olor, similar al de la materia fecal asociado con éstas bacterias.**

En consecuencia, es un objeto de la invención proporcionar una vacuna oral que produzca anticuerpos de cadena lateral-O que sean epítopes de lipopolisacáridos de bacterias Gram-negativas, particularmente contra *E. coli*, *S. flexneri* y *S. enteritidis*. Un objeto adicional de la invención es proporcionar una vacuna oral contra infección por bacterias Gram-negativas en la cual el aroma fecal asociado con la bacteria ha sido enmascarado, de tal forma que presenta un aroma placentero.

Otro objeto de la invención es proporcionar vacunas orales que presenten actividad contra infección por bacterias Gram-negativas que sean estables en un intervalo de temperaturas entre -20°C y 4°C.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un método para generar una respuesta de anticuerpos séricos a una infección in vivo por *E. coli*, *S. flexneri* y *S. enteritidis*. ..."

Por lo tanto, es claro que **el problema técnico resuelto por el documento D1 es totalmente diferente al que resuelve la presente invención, toda vez que los autores del citado documento D1 buscan una vacuna DE ADMINISTRACIÓN ORAL que inhiba la infección por *E. coli*, *S. flexneri*, y *S. enteritidis* en HUMANOS, tratando de superar mediante su formulación los inconvenientes asociados con el mal olor de las vacunas orales ya disponibles de *E. coli*.**

En este orden de ideas, los autores del citado documento D1 proponen una suspensión del microorganismo inactivado como agente inmunogénicamente activo, y el uso de unas vesículas lipídicas que "encapsulan" el agente inmunogénicamente activo eliminando los inconvenientes que presenta el olor desagradable y mejorando la palatabilidad de la composición, otorgándole propiedades como sabores a cereza o menta.

Así las cosas, es preciso señalar al Despacho que **la única diferencia entre lo revelado por el documento D1 y la solicitud en cuestión no es simplemente la selección de ciertos adjuntos particulares como ha sido manifestado en la página 5 de la Resolución No. 67811, toda vez que es completamente evidente que tanto el documento D1 como la presente solicitud resuelven problemas técnicos muy diferentes, el primero relacionado con la necesidad de formular una vacuna de administración por vía oral que actúe contra infección por *E. coli* O157:H7 en humanos, toda vez que dicho microorganismo es causante común de diarreas sanguinolentas y síndrome hemolítico urémico y que no presente problemas de mal olor; mientras que la**

5

presente invención **revela una composición de vacuna inyectable para uso en ganado bovino que permita la reducción o eliminación de la infección por *E. coli* O157:H7 al mismo tiempo que no afecte la calidad de la carne en el sitio de inyección.** toda vez que en la comercialización de productos cárnicos **se exige que la carne no este contaminada con ningún tipo de microorganismo que pueda resultar patogénico para el hombre.**

Por lo tanto, la materia objeto de la solicitud en cuestión **si es inventiva**, toda vez que en el estado de la técnica citado no existe ninguna revelación que sugiera o motive a la persona medianamente versada en la materia a modificar una composición administrada por medio oral en humanos que enmascara el mal olor de la cepa para llegar a una formulación de composiciones inyectables para bovinos que resuelva el problema técnico planteado, y mucho menos a una composición con las características técnicas de la vacuna reivindicada por mi representada, particularmente el sistema adyuvante descrito que resulta adecuado para no afectar la inmunogenicidad de la vacuna y no generar reacciones en el sitio de la inyección.

Por lo tanto, se ha demostrado no solo que a lo largo del trámite surtido el solicitante proporcionó argumentos claros y técnicamente bien fundamentados para confirmar la altura inventiva de la solicitud rechazada, sino además que en la Resolución ahora impugnada se ha tomado la decisión de negar el privilegio de patente solicitado con base en argumentos sin fundamento técnico y que corresponden a una generalización inaplicable en el campo de la inmunología que no es de recibo como parte de un análisis de patentabilidad realmente objetivo.

(II) El efecto técnico inesperado – aporte al estado de la técnica:

Como se señaló a lo largo del trámite surtido ante ese Despacho, la invención reivindicada por mi representada resuelve el problema de proporcionar una vacunación efectiva de animales que reduce la propagación de *E. coli* O157:H7 en animales colonizados sin afectar de manera adversa la calidad de la carne gracias a la vacunación de los animales con una composición de vacuna inyectable que comprende una combinación de *E. coli* O157:H7 inactivada o muerta o sus mezclas, un sistema adyuvante correspondiente a un aceite metabolizable seleccionado de un restringido grupo de posibilidades e hidróxido de aluminio, tal como ha sido demostrado por medio de los ejemplos 2 y 3 que hacen parte de la memoria descriptiva originalmente presentada, lo que corresponde a un claro aporte al estado de la técnica, toda vez que gracias a la vacuna bovina de la invención se mejora de manera inesperada el número de títulos de anticuerpo frente a las vacunas convencionales, brindando así una opción optimizada para la prevención efectiva de la propagación de *E. coli* O157:H7.

Con el fin de corroborar lo anterior, me permito presentar anexo a este escrito una declaración rendida por uno de los inventores de la solicitud, el Doctor Wimun Li, quien es un experto en el campo de la medicina veterinaria y en el desarrollo de productos para

animales, de acuerdo con la cual "el siguiente experimento fue llevado a cabo por mi petición y en mi nombre para demostrar que la formulación de vacuna E. Coli O157:H7 de la presente invención **proporciona una formulación inyectable inesperadamente segura que provoca una respuesta inmune notablemente efectiva**", confirmando así tanto el aporte de la solicitud al estado de la técnica como el carácter inesperado y sorprendente del resultado alcanzado por la misma.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de esa Oficina al hecho de que de acuerdo con su declaración, el Dr. Li realizó una comparación de una vacuna de acuerdo con la invención reivindicada y una vacuna formulada con hidróxido de aluminio como único adyuvante de la composición. Los resultados expuestos tanto en el Ejemplo 2 de la solicitud, como en el experimento descrito en la declaración del Dr. Li, demuestran que una vacuna de acuerdo con la invención que comprende un aceite metabolizable adyuvante, particularmente SP, e hidróxido de aluminio conduce a una respuesta inmune significativamente más alta, comparada con la composición que contiene únicamente hidróxido de aluminio (un adyuvante estándar en este tipo de formulaciones) y con tasas similares de reacción en los sitios de inyección.

De acuerdo con la opinión dada por el Dr. Li en su declaración, resultaba inesperado que la composición reivindicada de un aceite metabolizable (por ejemplo aceite SP) más hidróxido de aluminio exhibiera una mejoría significativa en los títulos de anticuerpo versus el adyuvante estándar (hidróxido de aluminio) y que, adicionalmente, era inesperado que el tamaño de la hinchazón por reacción en el sitio de la inyección fuera la misma para el hidróxido de aluminio solo y para la composición de vacuna de acuerdo con la invención, toda vez que es un hecho reconocido que vacunas potentes generan reacciones locales más fuertes en los sitios de administración.

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del Despacho a las conclusiones aportadas por el experto en la materia en su declaración, de acuerdo con las cuales:

"Como se puede ver por el experimento anterior, los resultados establecen que **la vacuna de esta invención es capaz de estimular el sistema inmune del hospedero e inducir una respuesta inmune potente contra E. coli O157:H7**. Los datos mostraron que la formulación de la vacuna de la presente invención **suministró los mayores títulos serológicos promedio** a E. coli O157:H7 comparado con una formulación de vacuna del arte estándar y el grupo placebo (el control). Dado que existe una correlación directa entre el título de anticuerpo y la eficacia de la vacuna, **la respuesta serológica superior del hospedero claramente establece que la vacuna que contiene el adyuvante de aceite metabolizable de la invención podría inducir benéficamente inmunidad activa contra E. coli O157:H7**, prevenir la colonización de E. coli O157:H7, proveer efecto bactericida y, consecuentemente, reducir el esparcimiento en el ganado vacuno.

*Los resultados también justifican que la composición de vacuna de E. coli O157:H7 que contiene el adyuvante de aceite metabolizable es seguro para inmunizar animales de comida. **Los valores de reacción impredecibles a la luz de las pruebas serológicas prueban que la vacuna de la invención provee actividad biológica benéfica y una ventaja práctica sobre la formulación tradicional de la vacuna al ser altamente efectiva y segura en la administración a ganado vacuno**".*

De conformidad con lo anterior, esa Oficina podrá apreciar sin dificultad que el objeto de la invención ahora denegada no solo corresponde a una solución efectiva a un problema real del estado de la técnica, sino que además los resultados mejorados alcanzados resultaban impredecibles para cualquier persona versada en la materia, toda vez que no es posible anticipar el aumento en los títulos serológicos o el comportamiento de reacción local en el sitio de administración para una vacuna determina, menos para una composición novedosa como la revelada por mi representada y mucho menos a partir de las enseñanzas de un documento como D1, el cual, tal como ha sido mencionado, está dirigido a solucionar un problema técnico diferente, a través de una ruta de administración también diferente.

En este sentido, considero de la mayor importancia señalar al Despacho **que el efecto técnico de las vacunas de administración oral que revela el documento D1 no puede ser comparable al efecto logrado por las composiciones inyectables de vacuna de la presente invención, toda vez que la materia objeto del documento D1 esta dirigida a seres humanos, mientras que las composiciones de la solicitud en cuestión son de uso veterinario, particularmente, para aplicación en bovinos.** Por lo tanto, la ventaja técnica relacionada con el uso de un aceite metabolizable dentro de la composición debe ser comparada con **una vacuna de uso veterinario que contenga los adyuvantes de uso común en dichas formulaciones.**

Para ilustrar completamente lo anterior, me permito dirigir la atención del Despacho a lo ya expresado en mi memorial de 1 de Diciembre de 2009, en el cual se señaló lo siguiente en relación con la presencia de dichos aceites metabolizables como sustituyentes a los adyuvantes convencionales:

"... Con relación al uso del aceite metabolizable previamente descrito y que se utiliza como adyuvante en la presente invención, me permito manifestar al señor Examinador que con el uso de dicho aceite se obtienen resultados inesperados e igualmente diferentes a los ya vistos con el uso de aceites adyuvantes convencionales.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir ahora la atención del señor Examinador al Ejemplo 2 de la invención que se encuentra actualmente bajo evaluación (página 17 (línea 13) a página 21 (línea 21)), en el cual la inclusión de dicho aceite metabolizable en la vacuna de la presente invención (grupo 7) muestra avances

significativos sobre los resultados obtenidos para la vacuna preparada con el vehículo estándar⁷ (grupo 6).

En este sentido, se encontró de forma bastante sorprendente e inesperada que **la formulación utilizada como vacuna propuesta en la presente solicitud, presentó el valor más alto de títulos serológicos y los mejores resultados en inmunidad.** A este respecto, en el capítulo descriptivo en la página 20 (líneas 1-4) se expresa que:

"... Resultados: Los animales del grupo 7 muestran respuesta inmunogénica mejorada sobre aquellos del grupo de control y Grupo 6 en base a los niveles de títulos de ELISA catorce días post - tercera vacunación. ..."

Así mismo, resulta inesperado y sorprendente que los animales en los que se ensayo la vacuna **únicamente mostraron las reacciones alérgicas normales** en los sitios en los que la vacuna fue administrada. Con respecto a tal evaluación la descripción de la presente solicitud en la página 21 (líneas 18-21) expresa que:

"... Los resultados indican proporciones similares de las reacciones del sitio de reacción en la vacuna con adyuvante de acuerdo con la presente invención, con respuestas inmunogénicas significativamente superiores. ..."

Los anteriores resultados muestran que, en efecto, **la vacuna propuesta por el solicitante para dar respuesta al problema técnico planteado no solamente funciona, sino que además presenta un resultado sorprendente e inesperado,** toda vez que al proponer dentro de los adyuvantes de la vacuna revelada en la presente invención un aceite metabolizable, **se mejoran las propiedades de inmunogenicidad de la vacuna,** lo que se convierte en prueba irrefutable del nivel inventivo de la presente solicitud. ..."

Adicionalmente, me permito resaltar que el ejemplo 3 de la memoria descriptiva revela un estudio de campo desarrollado para comparar la efectividad de varias intervenciones para reducir el predominio de *E. coli* O157 en un lote de ganado para alimentación. Los resultados del estudio mostraron que una vacuna de acuerdo con la invención redujo el predominio del patógeno en un 20.3% en la muestras de piel y en un 31.1% en las muestras de heces fecales y que cuando se combina con otras estrategias de intervención, por ejemplo con *Lactobacillus acidophilis* o un complemento de alimento medicado con neomicina, la vacuna proporciona reducción adicional en la propagación de antígeno.

Ahora bien, a la luz de estos hechos me permito dirigir la atención de esa Oficina a las consideraciones expuestas por la Secretaría General de la Comunidad Andina en el Manual Andino de Patentes, relevante publicación que reconocemos no es de carácter

⁷ Como vehículo estándar se utiliza hidróxido de aluminio, toda vez que es el adyuvante más utilizado en las vacunas de uso veterinario comercialmente disponibles

vinculante para el Despacho pero que corresponde a una importante referencia en tanto que allí se expresa el sentir de la Secretaría General respecto de la evaluación de patentabilidad que deben realizar los examinadores de patentes de las diversas oficinas de patentes de los países miembros de la Comunidad Andina, en donde se manifiesta los siguiente en relación con el análisis del requisito de Nivel Inventivo de una solicitud:

"... a) *¿Cuándo un compuesto químico o composición química tienen nivel inventivo?*
- *el compuesto tiene una estructura inesperada (caso poco frecuente); ó,*
- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. **El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados**). ..."⁸ (resaltado fuera del texto)

De conformidad con lo anterior, se puede afirmar sin lugar a dudas que:

(a) No es posible de ninguna forma para la persona medianamente versada en la materia, derivar de forma obvia las composiciones protegidas por la presente solicitud a partir de las enseñanzas del documento D1; y

(b) Es gracias a la presencia de un aceite metabolizable en las composiciones de la vacuna inyectable que se observa una mejoría sorprendente e inesperada en las propiedades de inmunogenicidad y potencia de la vacuna sin aumento de reacciones negativas en el sitio de inyección, **lo que reitera, por tanto, el nivel inventivo de la materia reivindicada en la solicitud bajo estudio frente al estado del arte más cercano.**

Por lo tanto, **las composiciones de vacuna inyectable para administración en bovinos, que son objeto de la presente solicitud son inventivas a la luz de las enseñanzas del documento D1, y cumple a cabalidad con lo establecido en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

4. CONCLUSIONES

1. La expedición y en si mismo el contenido de la Resolución Número **67811**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio, el 30 de Noviembre de 2010 y notificada por Edicto fijado el 15 de Diciembre de 2010, por medio de la cual se niega el privilegio de patente para el objeto de la invención de la referencia, se erigen como una clara e indiscutible violación al Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000, toda vez que la materia objeto de la invención rechazada cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo, tal como se ha demostrado a través de los argumentos anteriormente presentados.

⁸ Ibid Página 4, Ver p. 82

2. En efecto, en atención a los argumentos tanto jurídicos como técnicos presentes en este escrito, es completamente claro que el objeto de la solicitud sí cumple con el requisito de Nivel Inventivo exigido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que el único documento citado como estado de la técnica más cercano es completamente silencioso respecto a la necesidad de contar con una composición de vacuna para bovinos que sea efectiva para la prevención o eliminación de la propagación de *E coli O157:H7*, así como tampoco contiene enseñanzas que pudieran sugerir o motivar a la persona versada en la materia a considerar las características técnicas específicas de las composiciones reivindicadas, por lo que no puede afectar la altura inventiva de un objeto como el reclamado en la invención denegada.

3. En consecuencia, se ha demostrado en forma clara y contundente que una persona versada en la materia, interesada en proporcionar composiciones de vacuna contra la cepa de *E. coli O157:H7* con inmunogenicidad mejorada para la prevención de la propagación de dicho agente patógeno en animales destinados a la alimentación, no encontraría en el documento citado sugerencia alguna que le permitiera llegar a dicho resultado, toda vez que esta referencia se encuentra dirigida a la resolución de un problema técnico diferente. Más aún, precisamente el hecho de que los problemas técnicos de D1 y de la invención son tan diferentes, demuestra que efectivamente son tales diferencias las que conducen a un efecto que sin lugar a dudas resulta sorprendente y completamente inesperado para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de tal documento.

Por lo tanto, y en aras de restablecer los derechos vulnerados al solicitante, tal y como fue explicado a lo largo del presente escrito, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar en su totalidad la Resolución Número 67811.

Finalmente me permito recordarle a este Despacho que el documento que acredita mi calidad de representante legal en Bogotá para asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad peticionaria, fue presentado ante dicha entidad con mi solicitud de patente de 7 de Septiembre de 2005.

5. ANEXOS

Anexo me permito presentar:

- i) Recibos números 10-94,885, 11-485 y 11-486, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las modificaciones mencionadas;
- ii) Anexo 1: Copia informal de la declaración rendida por el Doctor Wumin Li junto con su correspondiente traducción al español; y
- iii) Copia del Capítulo Reivindicatorio, donde el error involuntario señalado ha sido corregido.



JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

6. DOMICILIO

Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

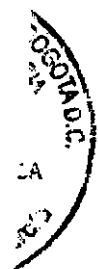
NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, de la de que compete a
personas: Alicia Lloreda Ricaurte
identificadas (a) con: 39.690.713 y (a)
profesional de abogada No. 53.215 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(a) adentro en este escrito.
(A-1.04 C. P. C. Decreto. 2282/03 mod. 30)

03 ENE 2011


ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén.

Jenny Nelly
Morales Beltrán
C.C. 1015393.013
Vice.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 94,885
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2010



No. 05-090260- -00014-0000

Fecha: 2011-01-04 16:13:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 30

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGD	Vr. PAGO
LLDREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647165	08/11/2010	21,276,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	114,000.00
		TOTAL :	\$ 114,000.00

SON: CIENTO CATORCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

485

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-090260- -00014-0000

Fecha: 2011-01-04 16:13:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 30

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

1. FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

FORMA DE LA LEY DE LA LEY DE LA LEY

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-090260- -00014-0000

Fecha: 2011-01-04 16:13:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 30

(Expediente del Apoderado No. AM101333)

WUMIN LI y otros

P.O. Box 1450

DECLARACION BAJO 37 C.F.R. § 1.132

Yo, WUMIN LI, declaro y digo lo siguiente:

HSIEN-JUE (STEVE) CHU en la solicitud de patente arriba mencionada para la
Protección de Patente en los Estados Unidos:

QUE yo actualmente ocupo la posición de Gerente Senior, Investigación y Desarrollo Biológico de Salud Animal de Fort Dodge en Fort Dodge, IA desde 2003 hasta la fecha;

QUE yo previamente ocupé la posición de Gerente, Investigación y Desarrollo Biológico de Salud Animal de Fort Dodge desde 1999 hasta 2003 y la posición de Líder de Proyecto como investigador científico de Salud Animal de Fort Dodge desde 1995 hasta 1999:

QUE yo había sido empleado como investigador científico en el Grupo de Salud Animal de Pfizer, Groton, Connecticut desde 1993 hasta 1995;

QUE yo recibí los títulos de Maestro en Ciencias en Ciencias Veterinarias en 1989 y Doctor en Filosofía en Ciencias Veterinarias en 1993 de la Universidad de Wisconsin-Madison, Departamento de Salud Animal y Ciencias Biomédicas, Madison, WI;

QUE estoy familiarizado con la solicitud mencionada arriba y entiendo el Oficio del 8 de Marzo de 2007 que corresponde a la misma;

QUE el siguiente experimento fue llevado a cabo por mi petición y en mi nombre para demostrar que la formulación de vacuna *E. Coli* O157:H7 de la presente invención proporciona una formulación inyectable inesperadamente segura que provoca una respuesta inmune notablemente efectiva.

Experimento

Evaluación de la Respuesta Serológica y Seguridad de la vacuna *E. Coli* O157:H7 en Ganado Vacuno

Se realizó un estudio comparativo de lado a lado para evaluar de respuesta serológica y seguridad de las vacunas de prueba de *E. Coli* O157:H7 en ganado vacuno después de la vacunación. El Grupo de Control 1 permaneció sin vacuna durante el experimento. Solo el adyuvante varió entre los dos grupos de prueba de vacunación. El Grupo 2 fue vacunado con una vacuna de *E. Coli* O157:H7 que contenía un adyuvante estándar que consiste en hidróxido de aluminio (reconocido por el estado del arte como adyuvante de vacuna convencional). El Grupo 3 fue vacunado con una vacuna de *E. Coli* O157:H7 que contenía el adyuvante de aceite metabolizable novedoso de la presente invención que incluía hidróxido de aluminio y aceite SP. Como fue usado en el experimento y en la solicitud, el término "aceite SP" designa una emulsión de aceite que comprende copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, escualeno, polioxietileno monooleato de sorbitán (Tween 80, un emulsionante) y una solución salina amortiguadora.

Veinticuatro vacas saludables de raza mezclada obtenidas de fuentes comerciales fueron usadas en el estudio. Su rango de edades al momento de la

primera vacunación era de 6 – 12 meses, y se usaron tanto machos como hembras. El ganado fue ubicado en grupo en un refugio que cumplía la regulación aplicable de bienestar animal. El agua y la comida estaban disponibles a voluntad. Todos los animales fueron tratados cuando se considero necesario por parte del veterinario de planta después de consultar con el director del estudio. Los tratamientos antes y durante el estudio fueron documentados. Los animales que requirieron antibióticos o fármacos potencialmente inmunosupresoras fueron retirados del estudio.

Las composiciones de las vacunas fueron formuladas y probadas para esterilidad y seguridad animal de laboratorio como se especifica en C.F.R. 9 §§ 113.26 y 113.33. Las vacunas se almacenaron a 2-7°C. Los terneros fueron divididos aleatoriamente en grupos de seis animales cada uno. El Grupo 2 fue vacunado con la vacuna de prueba que contenía el adyuvante convencional. El Grupo 3 fue vacunado con la vacuna de prueba que contenía el adyuvante de aceite metabolizable único de acuerdo con la presente invención. El Grupo 1 permaneció como control sin vacuna. Los terneros fueron vacunados con una dosis de 2mL de la vacuna correspondiente por vía subcutánea. Una segunda dosis fue administrada en 3-4 semanas, y una tercera dosis fue administrada después de otras 3-4 semanas. Se tomo una muestra de sangre a los terneros al momento de la primera y segunda dosis, y luego semanalmente hasta la cuarta semana después de la tercera vacunación. A cada muestra de suero se le hizo un análisis de respuesta de anticuerpos.

El análisis del suero se hizo con métodos estadísticos para determinar las diferencias en respuesta de anticuerpos. Los títulos de ELISA se determinaron para evaluar la respuesta a la vacuna, y los resultados fueron promediados. Los lugares de las inyecciones fueron observados durante tres días después de cada vacunación. Si se veía alguna reacción en el lugar de las inyecciones, el ganado se ponía en observación hasta 14 días después de la vacunación o hasta que la reacción se disipara. Las reacciones en los lugares de las inyecciones se midieron en tres dimensiones (largo, ancho y alto). Un valor diario de reacción fue calculado por L

x W x H. Los puntajes de reacción totales fueron analizados por la Suma de Rango Mann Whitney. El nivel de significancia se estableció en $p < 0.05$.

Los resultados de los títulos de ELISA se muestran en la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1: Títulos de ELISA Resultados de la Prueba de Serología

Grupo de Vacunación*	Numero del Ternero	0 Días Post Primera Vacuna	14 Días Post Tercera Vacuna
1	283	640	1280
1	291	640	640
1	367	640	640
1	368	640	640
1	369	640	640
Promedio(1)		640	735
2	389	640	640
2	277	640	640
2	292	2560	2560
2	379	320	640
Promedio(2)		735	868

3	390	640	1280
3	284	1280	2560
3	294	320	1280
Promedio(3)		573	1184

* Grupos de Vacunación: Grupo 1 = control; Grupo 2 = adyuvante estándar; y Grupo 3 = aceite SP/adyuvante AIOH de la presente invención.

Reacciones de los sitios de inyección se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Valores de Reacción Evaluando Reacción en Sitios de Inyección

Vacuna

Grupo*	-1dpv2**	0dpv2	1dpv2	2dpv2	3dpv2	4dpv2	5dpv2
1	0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2	0	0	68.4	58.0	31.9	30.8	19.0
3	0	0	25.4	61.5	43.3	52.1	61.3

Grupo de Vacuna*	6dpv2	7dpv2	10dpv2	11dpv2
1	0.0	0.0	0.0	0.0
2	9.8	10.1	6.6	1.5
3	24.9	15.3	1.2	2.8

* Grupos de Vacuna:

Grupo 1 = control;

Grupo 2 = Adyuvante estándar; y

Grupo 3 = Aceite SP/ adyuvante AIOH de esta invención.

**** Definiciones de los encabezados:**

-1dpv2 = evaluación del sitio de inyección un día antes de la segunda vacunación

0dpv2 = evaluación del sitio de inyección en el día de la segunda vacunación

1dpv2 = Evaluación del sitio de inyección un día después de la segunda vacunación

2dpv2 = Evaluación del sitio de inyección dos días después de la segunda vacunación

3dpv2 = Evaluación del sitio de inyección tres días después de la segunda vacunación

4dpv2 = Evaluación del sitio de inyección cuatro días después de la segunda vacunación

5dpv2 = Evaluación del sitio de inyección cinco días después de la segunda vacunación

6dpv2 = Evaluación del sitio de inyección seis días después de la segunda vacunación

7dpv2 = Evaluación del sitio de inyección siete días después de la segunda vacunación

10dpv2 = Evaluación del sitio de inyección diez días después de la segunda vacunación

11pdv2 = Evaluación del sitio de inyección once días después de la segunda vacunación

Los resultados de los títulos de ELISA anteriores demuestran que los animales del Grupo 3 muestran respuestas inmunogénicas inesperadamente aumentadas sobre aquellas del Grupo 2 y el grupo control basado en los niveles de los títulos de ELISA catorce días después de la tercera vacunación.

En la medida en que la variación en algunos títulos está concentrada, se explica que algunas de las anomalías se pueden esperar bajo las circunstancias de trabajar con animales vivos. Los solicitantes utilizaron buenas instalaciones de

control y actuaron con cuidado durante el experimento. Aún así, *E. coli* es ubicua. Los terneros que tuvieron un título alto después de la inyección (ternero # 292) o tuvieron un título aumentado sin tratamiento (ternero # 283) pudieron haberse infectado con otra cepa de *E. coli* y alcanzaron su máximo como una reacción cruzada a pesar de los intentos de mantener los controles limpios de infección; a posiblemente uno de los terneros habían sido expuestos accidentalmente a *E. coli* O157:H7. Cualquier profesional que trabaja en el campo de la veterinaria con ganado vacuno podría apreciar estas y otras posibles razones para que ciertos títulos sean anormales.

El valor más importante de los títulos en la Tabla 1 se muestra en el promedio general de cada grupo de animales involucrado en el estudio, denominado, un título significativamente mejorado de 1184 para aquellos animales tratados con la formulación de la vacuna de la invención (Grupo 3) al compararlo con 868 para aquellos animales tratados con la vacuna que contiene el adyuvante convencional (Grupo 2) y luego comparado con 735 para los controles (Grupo 1). En general, los controles se mantuvieron en el título base de 640 (un rango normal) y los títulos del adyuvante de vacuna convencional se mantuvieron iguales a través de tiempo. Aunque, inesperadamente, se observó que la composición de la vacuna de la invención (aceite metabolizable más hidróxido de aluminio) demostró una mejora significativa en los títulos sobre el adyuvante estándar (hidróxido de aluminio) utilizado en la vacuna comparativa.

Considerando la respuesta inmunogénica significativamente alta en el Grupo 3 de ésta invención, los valores de reacción anteriores en la Tabla 2 que revelan tasas similares de reacciones en los sitios de inyección a las dos vacunas prueba en comparación y la valiosa observación de la falta de reacciones mayores luego de la inoculación con la vacuna de la invención no fueron anticipados. Con todas las vacunaciones, una pequeña hinchazón puede ser esperada cuando los compuestos activos son liberados lentamente del sitio de administración de almacenaje pero las vacunas que dan una respuesta inmune significativa típicamente causan una reacción localizada mayor que es dañina para la calidad de la carne. Debido a que

hinchazones severas se forman usualmente a partir de vacunas potentes, se presumió que la composición de la vacuna que tiene la mayor respuesta inmune del hospedero podría causar una reacción adversa mayor, la cual podría impactar negativamente la calidad de la carne de los animales vendidos para consumo de alimentos. Era inesperado, por lo tanto, observar que el tamaño de la hinchazón de reacción de la vacuna de la invención fue el mismo a una formulación tradicional de vacuna y los animales de ambos grupos de prueba mostraron reacciones de inyección mínimas, normales en los sitios de administración de la vacuna.

Como se puede ver por el experimento anterior, los resultados establecen que la vacuna de esta invención es capaz de estimular el sistema inmune del hospedero e inducir una respuesta inmune potente contra *E. coli* O157:H7. Los datos mostraron que la formulación de la vacuna de la presente invención suministró los mayores títulos serológicos promedio a *E. coli* O157:H7 comparado con una formulación de vacuna del arte estándar y el grupo placebo (el control). Dado que existe una correlación directa entre el título de anticuerpo y la eficacia de la vacuna, la respuesta serológica superior del hospedero claramente establece que la vacuna que contiene el adyuvante de aceite metabolizable de la invención podría inducir benéficamente inmunidad activa contra *E. coli* O157:H7, prevenir la colonización de *E. coli* O157:H7, proveer efecto bactericida y, consecuentemente, reducir el esparcimiento en el ganado vacuno.

Los resultados también justifican que la composición de vacuna de *E. coli* O157:H7 que contiene el adyuvante de aceite metabolizable es seguro para inmunizar animales de comida. Los valores de reacción impredecibles a la luz de las pruebas serológicas prueban que la vacuna de la invención provee actividad biológica benéfica y una ventaja práctica sobre la formulación tradicional de la vacuna al ser altamente efectiva y segura en la administración a ganado vacuno.

Yo, el abajo firmante, declaro además que todos los argumentos aquí expresados de mi propio conocimiento son verdad y que todos los argumentos realizados sobre información y creencias se creen ser ciertos; y adicionalmente, que estos argumentos son realizados con conocimiento de causa, o ambos, bajo la

Sección 1001 del Título 18 del Código de los Estados Unidos, y dado argumento de causa falso puede comprometer la validez de la aplicación o cualquier expedición de patente al respecto.

Fecha: 6 de Julio de 2007

Por: _____

WUMIN LI, Ph.D.



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
(Attorney Docket No. AM101333)

In re Patent Application of:

WUMIN LI *et al.*

Filed: 03/10/2004

For: ADJUVANTED BOVINE VACCINES

) Appln. No.: 10/796,925
) Confirmation No.: 3270
) Customer No.: 25291
) Group Art Unit: 1645
) Examiner: Lakia J. Tongue
)
)
)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION UNDER 37 C.F.R. § 1.132

Dear Sir:

I, WUMIN LI, declare and say as follows:

THAT I am the same WUMIN LI who is named as co-inventor with HSIEN-JUE (STEVE) CHU in the above-referenced application for United States Letters Patent;

THAT I currently hold the position of Senior Manager, Biological Research and Development at Fort Dodge Animal Health in Fort Dodge, IA since 2003 to present date;

THAT I previously held the position of Manager, Biological Research and Development at Fort Dodge Animal Health from 1999 to 2003 and the position of Project Leader as a research scientist at Fort Dodge Animal Health from 1995 to 1999;

THAT I had been employed as a research scientist at Pfizer Animal Health, Groton, Connecticut from 1993 to 1995;

THAT I received the degrees of Masters of Science in Veterinary Science in 1989 and Doctor of Philosophy in Veterinary Science in 1993 from the University of Wisconsin-Madison, Department of Animal Health and Biomedical Sciences, Madison, WI;

THAT I am familiar with the above-said application and do understand the Official action of March 8, 2007 pertaining thereto;

THAT the following experiment was conducted at my behest and on my behalf to demonstrate that the *E. coli* O157:H7 vaccine formulation of the present invention provides an unexpectedly safe injectable formulation that elicits a markedly effective immune response.

Experiment

Evaluation of Serological Response and Safety of *E. Coli* O157:H7 Vaccine in Cattle

A side-by-side comparison study was performed to evaluate the serological response and safety of test *E. coli* O157:H7 vaccines in cattle following vaccination. Control Group 1 remained unvaccinated during the experiment. Only the adjuvant varied between the two test vaccine groups. Group 2 was vaccinated with an *E. coli* O157:H7 vaccine containing a standard adjuvant that consisted of aluminum hydroxide (art-recognized as a conventional vaccine adjuvant). Group 3 was vaccinated with an *E. coli* O157:H7 vaccine containing the novel metabolizable oil adjuvant of the present invention that comprised aluminum hydroxide and SP Oil. As used in the experiment and the application, the term "SP Oil" designates an oil emulsion comprising a polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer, squalane, polyoxyethylene sorbitan monooleate (Tween 80, an emulsifier) and a buffered salt solution.

Twenty-four healthy mixed breed cattle obtained from commercial sources were used in the study. Their age range was 6 – 12 months at first vaccination, and both male and female animals were used. The cattle were group housed in housing meeting applicable animal welfare regulations. Water and food were available *ad lib*. All animals were treated as deemed necessary by the plant veterinarian after consultation with the study director. Treatments before and during the study were documented. Animals requiring antibiotics or potentially immunosuppressive drugs were removed from the study.

Vaccine compositions were formulated and tested for sterility and laboratory animal safety as specified in 9 C.F.R. §§ 113.26 and 113.33. Vaccines were stored at 2-7°C. Calves were randomly divided into groups of six animals each. Group 2 was vaccinated with the test vaccine containing the conventional adjuvant. Group 3 was vaccinated with the test vaccine containing the unique metabolizable oil adjuvant in accordance with the present invention. Group 1 was held as unvaccinated controls. Calves were vaccinated with a 2 mL dose of the appropriate vaccine by the subcutaneous route. A second dose was administered in 3-4 weeks, and a third dose was administered after a further 3-4 weeks. Calves were bled at the time of the first and second dose, and then weekly thereafter until four weeks post third vaccination. Each serum sample was evaluated for antibody response.

Serum analysis was done by statistical methods to determine differences in antibody response. ELISA titers were determined to assess vaccine response, and results were averaged. Injection sites were observed for three days following each vaccination. If any injection site reactions were seen, the cattle were then observed up to 14 days post vaccination or until the reaction had dissipated. Injection site reactions were measured in three dimensions (length, width and height). A daily reaction score was calculated by $L \times W \times H$. Total reaction scores were analyzed by Mann Whitney Rank Sum. The level of significance was set at $p < 0.05$.

ELISA titer results are shown in the following Table 1.

Table 1: ELISA Titer Results of Serology Testing

Vaccine Group*	Calf Number	0 Days Post First Vaccination	14 Days Post Third Vaccination
1	283	640	1280
1	291	640	640
1	367	640	640
1	368	640	640
1	369	640	640
Average (1)		640	735
2	389	640	640
2	277	640	640
2	292	2560	2560
2	379	320	640
Average (2)		735	868
3	390	640	1280
3	384	1280	2560
3	294	320	1280
Average (3)		573	1184

* Vaccine Groups: Group 1 = control; Group 2 = standard adjuvant; and Group 3 = SP Oil/AIOH adjuvant of present invention.

Injection site reactions are shown in the following Table 2.

Table 2: Reaction Scores Assessing Injection Site Reactions

Vaccine		-1dpv2**	0dpv2	1dpv2	2dpv2	3dpv2	4dpv2	5dpv2
Group*								
1		0	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
2		0	0	68.4	58.0	31.9	30.8	19.0
3		0	0	25.4	61.5	43.3	52.1	61.3

Vaccine Group*	6dpv2	7dpv2	10dpv2	11dpv2
1	0.0	0.0	0.0	0.0
2	9.8	10.1	6.6	1.5
3	24.9	15.3	1.2	2.8

* Vaccine Groups:

Group 1 = control;

Group 2 = standard adjuvant; and

Group 3 = SP Oil/AIOH adjuvant of present invention.

** Heading definitions:

-1dpv2 = assessment of injection site on day before second vaccination

0dpv2 = assessment of injection site on day of second vaccination

1dpv2 = assessment of injection site one day post second vaccination

2dpv2 = assessment of injection site two days post second vaccination

3dpv2 = assessment of injection site three days post second vaccination

4dpv2 = assessment of injection site four days post second vaccination

5dpv2 = assessment of injection site five days post second vaccination

6dpv2 = assessment of injection site six days post second vaccination

7dpv2 = assessment of injection site seven days post second vaccination

10dpv2 = assessment of injection site ten days post second vaccination

11dpv2 = assessment of injection site eleven days post second vaccination

The above ELISA titer results in Table 1 demonstrate that the animals of Group 3 surprisingly showed significantly enhanced immunogenic responses over those of Group 2 and the control group based on the levels of the ELISA titers fourteen days post third vaccination.

Insofar as the variation in a few titers is concerned, it is explained that some abnormalities are to be expected under the circumstances of working with live animals. Applicants utilized a good control facility and exercised care during the experiment. However,

E. coli is ubiquitously found. The calves that had a high titer before injection (calf # 292) or had an increased titer without treatment (calf # 283) might have been infected with another *E. coli* strain and peaked as a cross-reaction despite the attempt to keep the controls clean of infection; or perhaps one of the calves had been exposed accidentally to *E. coli* O157:H7. Any practitioner who works in the veterinary field with cattle would appreciate these and other possible reasons for certain titers to be anomalous.

The more important value of the titers in Table 1 is seen in the overall average of each group of animals involved in the study, namely, a significantly improved titer of 1184 for those treated by the vaccine formulation of the invention (Group 3) as compared to 868 for those animals treated by the vaccine containing the conventional adjuvant (Group 2) and further compared to 735 for the controls (Group 1). By and large, the controls stayed at the baseline titer of 640 (a normal range) and the titers of the conventionally adjuvanted vaccine remained the same over time. Yet, unexpectedly, it was observed that the vaccine composition of the invention (metabolizable oil plus aluminum hydroxide) demonstrated a significant improvement in titers over the standard adjuvant (aluminum hydroxide) used in the comparative vaccine.

Considering the significantly higher immunogenic responses in Group 3 of the present invention, the above reaction scores in Table 2 revealing similar rates of injection site reactions to the two test vaccines on comparison and the noteworthy observation of no major reaction after inoculation with the vaccine of the invention were not anticipated. With all vaccinations, a little lump is to be expected when the active ingredient is released slowly from the site of depot administration but vaccines that give a significantly higher immune response typically cause a much greater site reaction that is deleterious to meat quality. Because severe lumps usually form from potent vaccines, it was presumed that the vaccine composition having the higher host immune response would cause a greater adverse reaction, which would adversely impact the meat quality of the animals sold for food consumption. It was unexpected, therefore, to observe that the size of the reaction lump of the vaccine of the invention was the same as a traditional vaccine formulation and the animals of both test groups displayed minimal, normal injection reactions at the vaccine administration sites.

As can be seen by the above experiment, the results establish that the vaccine of the present invention is able to stimulate the host immune system and elicit a potent immune response against *E. coli* O157:H7. The data showed that the vaccine formulation of the present invention provided the greatest overall serological titers to *E. coli* O157:H7 as compared to a standard vaccine formulation of the art and the placebo group (the control). Since there is a direct correlation between antibody titer and vaccine efficacy, the superior host serological response clearly establishes that the vaccine containing the metabolizable oil adjuvant of the invention would beneficially induce active immunity against *E. coli* O157:H7, prevent colonization of *E. coli* O157:H7, provide bactericidal effect and, consequently, reduce shedding in cattle.

The results also substantiate that the *E. coli* O157:H7 vaccine composition containing the metabolizable oil adjuvant is safe for immunizing food animals. The unpredictable reaction scores in light of the serological testing prove that the vaccine of the invention provides beneficial biological activity and a practical advantage over the traditional vaccine formulation in being highly effective yet safe on administration to cattle.

I, the undersigned, declare further that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further, that these statements are made with knowledge that willful, false statements, and the like so made, are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Date: 06 July 07 By: Wumin Li
WUMIN LI, Ph.D.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna inyectable para el tratamiento del ganado caracterizada porque comprende: un componente inmunogénicamente activo seleccionado del grupo que consiste de *E. coli* 0157-H7 inactivada o muerta o mezclas de los mismos, un adyuvante de aceite metabolizable seleccionado del grupo conformado por aceite SP (1% a 3% vol/vol de un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; 2% a 6% vol/vol de escualeno; 0.1% a 0.5% vol/vol de monooleato de sorbitan y polioxietileno; y una solución de sal amortiguada), Emulsigen, Montanide 264, 266, o 26, aceite de cacahuate, o escualeno e hidróxido de aluminio; y opcionalmente un portador aceptable farmacéuticamente.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el componente inmunogénicamente activo es *E. coli* 0157:H7 completamente inactivada.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el adyuvante comprende 0.1 a 50% vol/vol de la composición de vacuna.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el adyuvante comprende de 1 a 50% vol/vol de aceite metabolizable.

5. La composición de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada porque el aceite metabolizable es escualeno.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el adyuvante además comprende uno o más agentes de humectación y/o agentes dispersantes.

7. La composición de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque los agentes de humectación y/o de dispersión comprenden de 0.1 a 25% vol/vol del adyuvante.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada porque los agentes de humectación o dispersión son seleccionados del grupo que consiste de tensioactivos no iónicos.

9. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque los tensioactivos no iónicos, son seleccionados del grupo que consiste de copolímeros de bloque de polioxietileno/polioxipropileno y ésteres de polioxietileno.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque el componente activo inmunológicamente está presente en cantidad suficiente para proporcionar por lo menos 1×10^9 células por dosis de unidad.

11. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el aceite metabolizable

es una emulsión en aceite que comprende:

- (a) 1% a 3% vol/vol de un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno;
- (b) 2% a 6% vol/vol de escualeno;
- (c) 0.1% a 0.5% vol/vol de monooleato de sorbitan y polioxietileno; y
- (d) una solución de sal amortiguada.