

No. 05-098906-00003-0000

Fecha: 2009-10-06 16:19:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 05-098.906

Solicitud de patente de invención titulada: "EMULSIONES DE ACEITE EN AGUA MICROFLUIDIZADAS Y COMPOSICIONES DE VACUNAS"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2005/000124

RESPUESTA AL OFICIO No.7659 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA

No.203 DE FECHA 10 DE JULIO DE 2009

(EXAMEN DE FONDO)

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

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, en el que se especificó el tamaño medio de gota de aceite a entre 0.1µm y 0.5µm, y que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud

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

2. a- El Examinador argumenta que el término "aproximadamente" en la Descripción y en la Reivindicación 3 no es conciso.

174
176

b- En cuanto a la Reivindicación 3, considero superada la anterior objeción, en tanto que el término aproximadamente ha sido eliminado de las Reivindicaciones.

Ahora bien, y en cuanto a la presencia de dicho término en la Descripción, deseo manifestar que éste es empleado con el objeto de proporcionar una representación válida de la invención, basado en la variabilidad experimental normal. Adicionalmente, éste no impide que un tercero pueda determinar con exactitud los límites de la invención, puesto que el alcance de la protección está definido única y exclusivamente por las Reivindicaciones. Así entonces, insisto respetuosamente en la redacción actual de la Memoria Descriptiva de la presente solicitud de patente.

3. a- El Examinador considera que las patentes EP1023904 (D1) y US5961970 (D2) afectan la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador argumenta que D1 revela emulsiones O/W submicronizadas y un adyuvante de vacuna con un tamaño de gota menor a 1µm, que comprende: (i) un aceite ligero no metabolizable (18%v/v); (ii) un surfactante (2%v/v); y (iii) un componente acuoso. De acuerdo con esto, el Examinador establece que las Reivindicaciones 1 y 2 no son nuevas. Adicionalmente, D1 también comprende emulsiones submicronizadas que incluyen un antígeno, destruyendo la novedad de las Reivindicaciones 6 a 9.

Adicionalmente, el Examinador establece que la única diferencia entre la presente invención (Reivindicación 3) y D1 es que la presente invención especifica las cantidades de diferentes aceites no metabolizables (aproximadamente 40%) y surfactantes (aproximadamente 10% v/v de lecitina, aproximadamente 0.18%v/v de tween 80 y 0.08% v/v de Span 80). Sin embargo, el Examinador señala que estas diferencias no presentan efectos sorprendentes y que la simple modificación de las cantidades de los ingredientes no implica necesariamente un desarrollo inventivo.

Además, el Examinador establece que el documento más cercano a la materia reclamada en las Reivindicaciones 4, 5 y 10 es D2, que revela un proceso para la preparación de emulsiones submicronizadas que consiste en (i) mezclar una fase oleosa con una acuosa; (ii) homogenizar; y (iii) ajustar las partículas al tamaño de submicrones. La única diferencia con D2 es que D2 no menciona un aceite ligero no metabolizable. Sin embargo ésta diferencia aparentemente no confiere ningún efecto inesperado. Así, el Examinador

175
\$ 175

concluye que los aceites no metabolizables de D1, en combinación con el procedimiento de D2, destruyen el nivel inventivo de las Reivindicaciones 4, 5, y 10 (y sus dependientes).

En cuanto a la Reivindicación 14, el Examinador argumenta que D3 revela composiciones que comprenden un antígeno microencapsulado en combinación con una emulsión O/W submicronizada. La única diferencia es la mención de un agente ligero no metabolizable de la presente invención, el cual aparentemente no confieren ningún efecto inesperado. Por lo tanto el Examinador concluye que la Reivindicación 14 no es inventiva en vista de D3.

b- i) En primer lugar deseo señalar que la presente invención se refiere a emulsiones O/W microfluidizadas que presentan un tamaño de gota inferior a 0,5 micrones, y que son empleadas como adyuvantes para vacunas, con el objetivo de aumentar la inmunogenicidad de los antígenos incluidos. Ahora, de manera sorprendente, la actividad del adyuvante en el perfil de seguridad de la emulsión O/W pueden ser mejorados mediante microfluidización.

Así, según la presente invención, operaciones de microfluidización son aplicadas para disminuir el tamaño de gotas de aceite rodeadas por lecitina hasta nivel de submicrones, lo que en vacunas formuladas con una emulsión O/W que contiene tales partículas, mejora su apariencia física y su efecto inmunizador. Los antígenos incorporados en emulsiones microfluidizadas son estables, aún cuando los antígenos sean incorporados intrínsecamente en las emulsiones antes de la microfluidización.

ii) En relación con el arte previo citado por el Examinador, me permito anotar que D1 revela adyuvantes que comprenden un una lecitina, un aceite (e.g. aceite mineral) y al menos un surfactante amfifílico (Tween y/o Span), que forman emulsiones O/W estables (un adyuvante oleoso que es capaz de emulsificar una formulación de vacuna), útiles para aumentar la respuesta inmune de un antígeno. D1 establece que en una modalidad preferida de la invención el adyuvante comprende lecitina, aceite mineral, dos surfactantes anfipáticos y una solución como vehículo (p. ej. solución salina).

En este punto es importante resaltar que mientras que el proceso de microfluidización de una emulsión basada en aceite es conocida, la microfluidización de emulsiones aceite en agua (O/W) de la presente invención no se han llevado a cabo, o discutido detalladamente, tal como se discute a continuación.

Existe una diferencia fundamental en el método de preparación a través del cual el adyuvante de D1 fue preparado, en relación con el de la presente invención. D1 no enseña el uso de un microfluidizador como parte del proceso de preparación del adyuvante.

Ahora, la media del tamaño de gota de un proceso que no emplea microfluidización puede estar en el rango de submicrones, pero siguen siendo de mayor tamaño que las micropartículas descritas en la presente invención. Así, el proceso de microfluidización proporciona un tamaño de partícula por debajo del tamaño de partícula de D1. La media del tamaño de partícula de las partículas de la invención (Figura 3) está por debajo de $0.2\mu\text{m}$ (200nm), mientras que el tamaño de partícula obtenida por homogenización está por encima de $1\mu\text{m}$. Adicionalmente, las preparaciones de adyuvantes obtenidas sin microfluidización adolecen de falta de reproducibilidad en cuanto a tamaño de partícula. Como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, mantener un tamaño de lote y evitar variaciones lote a lote en la manufactura es esencial para asegurar el éxito del uso de un adyuvante en vacunas. Por estas razones, la presente invención es nueva respecto de D1.

Como lo entenderá el Examinador, las diferencias en el proceso resultan obviamente en diferencias en las composiciones. Las micropartículas del adyuvante de la presente invención son más pequeñas, altamente uniformes en tamaño, estables y reproducibles (ver Figura 3). Además, los nano-complejos antígeno-adyuvante de la presente invención son orientados en la superficie de las microgotas del aceite.

En conclusión, las composiciones de la presente invención presentan marcadas diferencias frente a aquellas divulgadas en D1, por lo que dicho documento no puede afectar la novedad de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Adjunto.

Ahora bien, las composiciones de la invención igualmente presentan ventajas técnicas derivadas de su proceso de obtención, tal como se explica a continuación:

- El rango de tamaño de partículas de la presente invención aumenta la eficiencia de los macrófagos en la captación del antígeno por el animal, además de aumentar la estabilidad del producto y el tiempo de vida útil (de anaquel). La Figura 4 de la Descripción muestra que no existe separación en la preparación microfluidizada de la invención, comparada con composiciones no microfluidizadas. Las Figuras 10A (antes)

177 \$ 177

y 10B(después) muestran que las micropartículas de la invención mantienen su tamaño de partícula inalterado tras su almacenamiento 22 meses a 4°C.

- La Figura 5 presenta una comparación entre antígenos incorporados en una preparación de vacunas microfluidizada (invención) y tres vacunas no microfluidizadas (A904369, A904370, A904371). La preparación de vacuna microfluidizada presentó un mayor título de anticuerpos a todos los tiempos evaluados (0, 6, 12 y 24 meses), sugiriendo que la estabilidad de la preparación antigénica no se pierde durante la incorporación del antígeno durante el proceso de microfluidización. Además, se ha encontrado sorprendentemente que la preparación de vacuna induce una respuesta inmune aumentada a todos los tiempos de ensayo.
- La Figura 6 muestra la media por mínimos cuadrados de la temperatura rectal en el ganado, antes y después de la administración de vacunas microfluidizadas y no microfluidizadas. Los resultados indican que las vacunas no microfluidizadas causan un incremento en la temperatura rectal de los animales dentro de las 24 horas siguientes a la vacunación con una única dosis o doble dosis. Sin embargo, en los animales vacunados con formas microfluidizadas de la vacuna, el incremento en la temperatura rectal post vacunación fue mínimo y significativamente inferior a aquellos animales vacunados con la formulación de vacuna no microfluidizada.
- La Figura 7 muestra la media por mínimos cuadrados de los volúmenes en el sitio de inyección de la vacuna microfluidizada y no microfluidizada. Con la vacuna microfluidizada, si bien se obtuvo una mayor reacción en el sitio de inyección que con la vacuna de única dosis, la inyección de segunda dosis no produjo ningún tipo de reacción. Además, en el caso de los animales inyectados con la vacuna microfluidizada, la reacción en el punto de inyección desapareció más rápido en comparación con la vacuna con adjuvante no microfluidizado.
- Los Ejemplos 11-15 y 18-19 demuestran la eficacia y seguridad de una composición de vacuna microfluidizada. La Figura 8 ilustra la media geométrica del título de IgG para antígeno PauA recombinante de *Streptococcus uberis* después de vacunar con las formulaciones que contienen el antígeno PauA recombinante y *E. coli* en una preparación celular entera. La Figura 9 ilustra la media geométrica del título de IgG para *E.coli* después de vacunar con la formulación de vacuna que contiene el antígeno PauA recombinante y *E. Coli* en una preparación celular entera.

- La formulación de D1, que es preparada por homogenización, generalmente sufre de baja reproducibilidad en términos de tamaño de partícula. Mantener un tamaño de lote uniforme y evitar la variación lote a lote durante la manufactura es esencial para asegurar el éxito de adyuvantes en vacunas. El proceso de microfluidización reduce el tamaño de partícula por debajo del tamaño de partícula de las composiciones de D1.

iii) En cuanto a D2, este documento enseña una mejora en una emulsión descrita en la patente WO90/14837. Sin embargo, ésta última desestimula el empleo de aceite mineral no metabolizable en la preparación de vacunas. D2 incorpora todas las enseñanzas de la patente WO90/14837, que menciona “el aceite mineral y destilados del petróleo tóxicos son expresamente excluidos de la presente invención” (WO90/14837 páginas 6, líneas 7-9). El mismo documento indica “cualquier aceite metabolizable de animal, vegetal o pez puede ser empleado aquí. Es esencial que el aceite sea metabolizable por el hospedero al cual es administrado, de otra forma, el componente oleoso puede causar absesos, granulomas e incluso hasta carcinomas o (cuando es usado en la práctica veterinaria) puede hacer la carne de aves y animales inaceptable para el consumo humano debido a los efectos deletéreos que puede causar el aceite no metabolizable en la salud del consumidor” (página 6, línea 30 a página 7, línea 2). Así, D2 no enseña el uso de un aceite no metabolizable en la preparación de emulsiones para el uso en vacunas. D2 enseña una emulsión que es libre de un péptido muramilo o sus derivados lipofílicos como inmunoestimulantes. Más aún, D2 enseña el uso de un homogenizador Gaulin que trabaja en una manera totalmente diferente que un microfluidizador. Por estas razones, la presente solicitud es nueva y no obvia sobre la divulgación de D2.

iii) D3 también enseña una mejora sobre la patente WO90/14837 en términos del uso de las emulsiones aceite en agua O/W en combinación con antígenos incorporadas en micropartículas biodegradables. La emulsión aceite en agua de D3, se encuentra basada en aceites metabolizables como el escualeno. Así, D3 también desestimula el empleo de un aceite no-metabolizable en la preparación de emulsiones aceite en agua (columna 11, líneas 18-28). De acuerdo con lo anterior, la presente invención es novedosa e inventiva frente a D3.

4. Finalmente, deseo poner bajo su conocimiento que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de

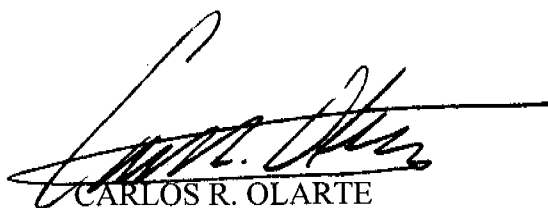
179
7/11

patente por parte de Oficinas de Patentes en Corea de Sur, Nueva Zelanda y Sur Africa. La contraparte europea, se encuentra en fase de mínimas correcciones de ser otorgada.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar ninguno de ellos por parte del Despacho, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado

180 2180

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1001-3, 6-9, 14-15
1001-4-5, 10-11

1. Una emulsión submicrométrica microfluidizada de aceite en agua utilizada como adyuvante de vacuna, que comprende un aceite no-metabolizable hidrocarburo ligero, un tensioactivo y un componente acuoso, donde el aceite tiene un tamaño de gota menor a 0.5µm.
2. La emulsión de la Reivindicación 1 en la que dicho aceite es aceite mineral ligero y se encuentra en una cantidad de 1% a 50% volumen a volumen, dicho tensioactivo comprende lecitina, que se encuentra en una cantidad de 0.01% a 10% volumen a volumen, y en donde la media del tamaño de gota de aceite se encuentra entre 0.1 µm y 0.5 µm.
3. La emulsión de la Reivindicación 1, que comprende 40% volumen a volumen de aceite mineral, 10% peso a volumen de lecitina, 0.18% volumen a volumen de polioxietilen monooleato de sorbitán, 0.08% volumen a volumen de monooleato de sorbitán, y una fase acuosa, en donde la media del tamaño de gota de aceite se encuentra entre 0.1µm y 0.5µm.
4. Un procedimiento para preparar la emulsión de la Reivindicación 1, que comprende:
 - a) preparar una mezcla combinando el aceite, el tensioactivo y el componente acuoso;
 - b) someter dicha mezcla a un procedimiento de emulsificación primario para producir una emulsión de aceite en agua que tiene un tamaño medio de gota de aceite de 1.0 µm a 1.1 µm; y
 - c) someter la emulsión de aceite en agua preparada en b) a microfluidización para producir dicha emulsión submicrométrica de aceite en agua que tiene un tamaño medio de gota de aceite inferior a 0.5 µm.
5. El procedimiento de la Reivindicación 4, en el que dicho aceite es aceite mineral ligero y se encuentra presente en una cantidad de 1% a 50% volumen a volumen, dicho tensioactivo comprende lecitina y se encuentra presente en una cantidad de 0.01% a 10% volumen a volumen y en el que dicho tamaño medio de gota de aceite de dicha emulsión submicrométrica se encuentra entre 0.1 µm y 0.5 µm.
6. Una composición de vacuna que comprende la emulsión de la Reivindicación 1, y un antígeno, donde dicho antígeno está disperso en dicha emulsión.

187 *[Handwritten signature]*

7. La composición de vacuna de la Reivindicación 6, en donde dicho aceite es aceite mineral ligero y se encuentra presente en dicha composición de vacuna en una cantidad de 1% a 20% volumen a volumen, dicho tensioactivo comprende lecitina en una cantidad de 0.01% a 10% volumen a volumen, y en donde dicho tamaño medio de gota de aceite se encuentra entre 0.1 μm a 0.5 μm .
8. La composición de vacuna de la Reivindicación 6, en la que dicho antígeno es un antígeno viral o un antígeno bacteriano.
9. La composición de vacuna de la Reivindicación 8, en el que dicho antígeno viral comprende Virus de Diarrea Bovino Tipo 1 o Tipo 2 inactivado y en la que dicho antígeno bacteriano comprende al menos uno de una bacteria *Lectospira* inactivada, la proteína PauA de *Streptococcus uberis* recombinante o una preparación de células de *E. coli*.
10. Un procedimiento para preparar la composición de vacuna de acuerdo con la Reivindicación 6, que comprende:
 - a) preparar una mezcla combinando el aceite, el tensioactivo y el componente acuoso;
 - b) añadir un antígeno a la mezcla formada en a);
 - c) someter la mezcla que contiene dicho antígeno formado en b) a un procedimiento de emulsificación primario para producir una emulsión de aceite en agua con un tamaño medio de gota de aceite de 1.0 μm a 1.1 μm ; y
 - d) someter la emulsión de aceite en agua preparada en c) a microfluidización para producir dicha emulsión submicrométrica de aceite en agua que tiene un tamaño medio de gota de aceite inferior a 0.5 μm .
11. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde dicho aceite es aceite mineral ligero y se encuentra presente en la composición de vacuna en una cantidad entre 1% a 20% volumen a volumen, dicho tensioactivo comprende lecitina y se encuentra presente en una cantidad de 0.01% a 10% volumen a volumen y en el que dicho tamaño medio de gota de aceite de dicha emulsión micrométrica se encuentra entre 0.1 μm y 0.5 μm .
12. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 10, en el que dicho antígeno es un antígeno viral o un antígeno bacteriano.
13. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 12, en el que dicho antígeno viral comprende Virus de Diarrea Bovino Tipo 1 o Tipo 2 inactivado y en la que dicho

182
182

antígeno bacteriano comprende al menos uno de una bacteria *Lectospira* inactivada, la proteína PauA de *Streptococcus uberis* recombinante o una preparación de células de *E. coli*.

14. Una composición de vacuna que comprende un antígeno microencapsulado y la emulsión de acuerdo con la Reivindicación 1, donde dicho antígeno está disperso en dicha emulsión.

15. La composición de vacuna de acuerdo con la Reivindicación 14, donde dicho aceite es aceite mineral liviano y se encuentra presente en una cantidad 1.0 % a 20% volumen a volumen, dicho tensioactivo comprende lecitina y se encuentra presente en una cantidad de 0.01% a 10% volumen a volumen, dicho antígeno es un antígeno viral o un antígeno bacteriano y se encuentra microencapsulado en un vehículo particulado, y en la que dicho vehículo comprende ácido poliactidaglicólico.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No. 0598906
Clasificación Internacional (IPC): A61K39/39.
Concepto Técnico No. 3615

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/IB2004/000937		
Fecha de Presentación Internal.	Marzo 22 de 2004		

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 41 a 114 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios: 115 a 119 como se radicó inicialmente
Folios: 180 a 182 modificado, 2009/10/06
- 1.3 Rta. del Solicitante: Folios: 173 a 182.
- 1.4 Prioridad: Abril/ 04/2003, US,60460301

2 Objeto de la invención

Titulo de la invención: **EMULSIONES DE ACEITE EN AGUA MICROFLUIDIZADAS Y COMPOSICIONES DE VACUNAS.**

Problema Técnico Planteado: La necesidad de un adyuvante, con larga vida útil, para potenciar la capacidad inmunógena de los antígenos.

Solución: Proporciona formulaciones de emulsiones submicrométricas de aceite en agua como adyuvante de vacuna.

IPC: A61K39/39.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Abril/ 04/2003.
Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D1	EP1023904	Adjuvants for use in vaccines	febrero/08/2000
D2	US5961970	Submicron emulsions as vaccine adjuvants	Octubre/05/1999
D3	US6306405	Use of microparticles combined with submicron oil-water emulsions	Octubre/23/2001

D1 (folios 158-162); D2 (folios 163-164); D3 (folios 165-166)

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En la respuesta se allega un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual se acepta, ya que la diferencia con el capítulo inicial, es que menciona emulsión microfluidizada con un tamaño de partícula menor a 0.5 µm.

El solicitante argumenta que la invención se refiere a emulsiones O/W microfluidizadas que presentan un tamaño de gota inferior a 0.5 micrones y que son empleadas como adyuvantes para vacunas, con el objeto de aumentar la inmunogenicidad de los antígenos incluidos. Ahora de manera sorprendente, la actividad de adyuvante en el perfil de seguridad de la emulsión O/W pueden ser mejorados mediante microfluidización.

Se aclara que D1, divulga una emulsión submicrométrica de aceite en agua como adyuvante de vacuna, que no es microfluidizada, pero aún así tiene un tamaño de gota inferior a 0.5µm (folio 158, figura 1), que cuando se usa en una formulación de vacuna causa mínima inflamación y cicatriz en el sitio de la vacunación, aumenta la respuesta inmune de un animal a un antígeno (folio 159, párrafo 7). Además, muestra una buena apariencia física y estabilidad (folio 162, ejemplo 3).

Afirma el solicitante que el adyuvante de D1, no enseña el uso de un microfluidizador en su proceso de obtención y que el tamaño de partículas de la invención esta por debajo de 0,2 µm; por esta razón la presente invención es nueva respecto de D1.

Se aclara que la novedad de una composición no se la da el método mediante el cual se haya obtenido, sino sus características técnicas esenciales, que son sus componentes, lo cual se demuestra en el numeral 5.1.

El solicitante afirma que el proceso de obtención le da a la composición de la invención ventajas técnicas: como más estabilidad y un tiempo de vida útil de 22 meses a 4°C.

Se aclara que el proceso de obtención reclamado se afectó por nivel inventivo con el documento D2, que aunque no menciona que se haya utilizado un microfluidizador, se obtienen emulsiones con un tamaño de gota en un rango de

0.05 y 0.2 μm (folio 163, abstract) las cuales no presentaban problemas de estabilidad. Adicionalmente se aclara que el tiempo de vida útil que presenta la composición reclamada es el tiempo promedio (normal) que debe presentar una composición en su vida de anaquel, para que su uso comercial sea permitido.

El solicitante afirma que D3 desestimula el uso de un aceite no metabolizable en la preparación de emulsiones por lo tanto la composición reclamada es nueva e inventiva frente a esta anterioridad.

Se aclara que la composición reclamada se reconoce que es nueva pero no inventiva frente a la anterioridad en mención, según lo demostrado en 5.2.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

La reivindicación 1, reclama una emulsión submicrométrica microfluidizada de aceite en agua como utilizada como adyuvante de vacuna, con un tamaño de gota inferior a 0.5 μm , que comprende:

- 1-Un aceite no metabolizable ligero
- 2-Un tensioactivo
- 3-Componente acuoso

D1, divulga una emulsión submicrométrica de aceite en agua como adyuvante de vacuna, con tamaño de gota inferior a 0.5 μm (folio 158, figura 1); (folio 159, párrafo 07, líneas 36-37, párrafo 9, línea 44; párrafo 12, línea 53) y folio 162, párrafo 57, líneas 57-58) que comprende:

- 1- Un aceite no metabolizable ligero 18% V/V (folio 159 párrafo 11, línea 51, folio 160 párrafo 19, línea 27).
- 2-Un tensioactivo 2% V/V (folio 160 párrafo 19, línea 27)
- 3-Componente acuoso

Comparando las características esenciales de la reivindicación anterior con la emulsión divulgada en D1, se concluye que las reivindicaciones 1 y 2, no son nuevas.

La reivindicación 6, reclama una composición que comprende una emulsión de aceite y agua (reivindicación 1) y un antígeno.

D1, divulga una emulsión submicrométrica de aceite en agua como adyuvante de vacuna, con tamaño de gota inferior a 0.5 μm (folio 158, figura 1) ;(folio 159, párrafo 07, líneas 36-37, párrafo 9, línea 44; párrafo 12, línea 53) y folio 162, párrafo 57, líneas 57-58) que comprende:

- 1-Un aceite no metabolizable ligero 18% V/V (folio 159 párrafo 11, línea 51, folio 160 párrafo 19, línea 27).
- 2-Un tensioactivo 2% V/V (folio 160 párrafo 19, línea 27).
- 3-Componente acuoso.
- 4-un antígeno (vírico ó bacteriano, ej: E. coli) (folio 161, párrafo 39, líneas 36-40).

Comparando las características esenciales de la reivindicación anterior con la emulsión divulgada en D1, se concluye que las reivindicaciones 6-9, no son nuevas.

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 3, reclama una emulsión submicrométrica microfluidizada, de aceite en agua como adyuvante de vacuna, con tamaño de gota de aceite entre 0.1 y 0.5µm, que comprende:

- 1-Un aceite no metabolizable ligero aproximadamente 40 % V/V
- 2-Tensioactivos aproximadamente 10% V/V de lecitina, aproximadamente 0.18% V/V de polioxietilen monooleato de sorbitán (Tween-80) y 0.08% V/V de monooleato de sorbitán (Span-80)
- 3-Componente acuoso.

El documento del Estado de la Técnica más próximo es **D1**, que divulga una emulsión submicrométrica, de aceite en agua, mas fina y más estable (folio 161 párrafo 39) que puede ser usada para aumentar la respuesta inmune a un antígeno de la formulación de una vacuna (folio 161 párrafo 39), con tamaño de gota inferior a 0.5µm (folio 158, figura 1) ;(folio 159, párrafo 07, líneas 36-37, párrafo 9, línea 44; párrafo 12, línea 53) y folio 162, párrafo 57, líneas 57-58); que comprende:

- 1-Un aceite no metabolizable ligero 18% V/V (folio 160, párrafo 19, línea 27)
- 2-Un tensioactivo 2% V/V (folio 160, párrafo 19, línea 27)
- 3-Componente acuoso

La diferencia entre la materia reclamada y **D1**, es que la solicitud menciona concentraciones mayores de: aceite metabolizable ligero, aproximadamente 40 % V/V y de tensioactivos, aproximadamente 10% V/V de lecitina, aproximadamente 0.18% V/V de polioxietilen monooleato de sorbitán (Tween-80) y 0.08% V/V de monooleato de sorbitán (Span-80).

El hecho de utilizar concentraciones mayores para los componentes de la emulsión submicrométrica, causa que la emulsión tenga un tamaño de gota por debajo de 0.5µm.

El problema técnico objetivo en esta solicitud es: como obtener una composición, alternativa, de emulsión submicrométrica de aceite en agua, como adyuvante de vacuna.

Por lo anterior, la reivindicación 3, tal como se reclama es obvia, porque el Experto en la materia enfrentado al problema de "como obtener una composición, alternativa, de emulsión submicrométrica de aceite en agua, como adyuvante de vacuna, con tamaño de gota inferior a 0.5µm", aumentaría el porcentaje surfactante (folio 162, ejemplo 3) y como consecuencia el de aceite, para poder obtener la emulsión reclamada.

Como resultado del análisis anterior, se concluye que la reivindicación 3, no tiene Nivel Inventivo.

La reivindicación 4, reclama un procedimiento para preparar una emulsión submicrométrica (tamaño de gota menor que $0.5\mu\text{m}$), microfluidizada, que comprende:

- 1-mezclar el aceite no metabolizable ligero, con un tensioactivo y el componente acuoso.
- 2-emulsificar la mezcla anterior
- 3-microfluidizar la emulsión de 2.

El documento del Estado de la Técnica más próximo es **D2**, que divulga un método de preparación de una emulsión submicrométrica en un rango de 0.05 y $0.2\mu\text{m}$ (folio 163, abstract), que consiste en:

- 1-mezclar la fase oleosa con la acuosa
- 2-homogenizar para obtener una emulsión.
- 3-La emulsión 2) se somete una etapa para obtener un tamaño de partícula submicrométrica (folio 164, columna 10, líneas 28-59).

La diferencia entre el método reclamado y **D2**, es que la solicitud menciona que utiliza un microfluidizador y un aceite no metabolizable ligero.

El hecho de utilizar microfluidizador y un aceite no metabolizable ligero en el proceso de fabricación de la emulsión reclamada, causa que la emulsión tenga un tamaño de gota por debajo de $0.5\mu\text{m}$.

El problema técnico objetivo en esta solicitud es: como obtener una composición, alternativa, de emulsión submicrométrica de aceite en agua, como adyuvante de vacuna.

Por esta razón se considera que modificar el tipo de aceite en los componentes de la emulsión, ya mencionado en **D1** (aceite no metabolizable) y utilizar microfluidizador no le confiere paso inventivo al proceso de fabricación reclamado.

La reivindicación 5, reclama un procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 4 para obtener una emulsión, con un rango de concentraciones de aceite y lecitina, lo cual no le da paso inventivo al procedimiento reclamado. Igualmente la reivindicación 10, que reclama un procedimiento para preparar una composición de vacuna de la reivindicación 6; no la hace inventiva el hecho de incluir el antígeno ya que se menciona en el (folio 164, columna 10, línea 52)

Así mismo, las reivindicaciones 11-13, reclaman un procedimiento de fabricación de acuerdo con la reivindicación 10, que no agregan características nuevas ni inventivas al proceso reclamado en la reivindicación 10, no le dan paso inventivo a dicho procedimiento.

Como resultado del análisis anterior, se concluye que las reivindicaciones 4-5 y 10-13, no tienen Nivel Inventivo.

La reivindicación 14, reclama una composición de vacuna que comprende:

- 1-un antígeno microencapsulado y una emulsión de aceite en agua (reivindicación 1).

El documento del Estado de la Técnica más próximo es **D3**, que divulga una composición, que comprende:

1- un antígeno microencapsulado en combinación con una emulsión submicrométrica de aceite en agua (folio 166, columna 3, líneas 25-31).

La diferencia entre la composición reclamada y **D3**, es que la solicitud menciona que utiliza un microfluidizador y un aceite no metabolizable ligero.

El hecho de utilizar un aceite no metabolizable ligero, en la composición reclamada, no muestra un efecto técnico inesperado.

El problema técnico objetivo en esta solicitud es: como obtener una composición, alternativa, de vacuna con un antígeno microencapsulado y una emulsión submicrométrica de aceite en agua, como adyuvante de vacuna, con tamaño de gota inferior a 0.5µm.

Por esta razón se considera que modificar el tipo de aceite en los componentes de la emulsión, ya mencionado en **D1** (aceite no metabolizable ligero) y utilizar microfluidizador, no le confiere paso inventivo al proceso de fabricación reclamado.

La reivindicación 15, reclama una composición de acuerdo con la reivindicación 14, con un rango de concentraciones de aceite y lecitina, lo cual no le da paso inventivo a la composición reclamada.

6 Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 15 (folios: 173 a 182)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No.3616	EXAMINADOR TECNICO Código No.202078
--------------------------	--