



No. 12-135211-00004-0000

Fecha: 2013-12-13 10:11:13
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 9

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade Tovar

Medellín
María Clara Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 12-135.211

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIÓN DE VACUNA
CONJUGADA DE POLISACÁRIDO-PROTEÍNA NEUMOCÓCICA 15-
VALENTE"

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP

Nuestra Ref.: P2012/000082

RESPUESTA AL OFICIO No. 14299, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 031
DE FECHA 06 DE AGOSTO DE 2013
(PRIMER 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 de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 2, 7 y 8;
- en la Reivindicación 1 se introdujo la limitación de la antigua Reivindicación 2 al especificar que la proteína portadora es CRM₁₉₇;
- las nuevas Reivindicaciones 2 a 5 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 3-6, respectivamente;

- se introduce la nueva Reivindicación 6, que reclama la composición inmunogénica de las Reivindicaciones 1, 2 o 5 formulada como una dosis única de 0,5 mL que contiene 2 µg de cada sacárido, excepto por 6B con 4 µg; 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇; 0,5 mg de fosfato de aluminio; 150 mM de cloruro de sodio y 20 mM de buffer de L-histidina, la cual encuentra soporte en la página 4, líneas 10-15 del Capítulo Descriptivo.

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

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 7 y 8 reclaman materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 7 y 8 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora sugiere modificar el título de la solicitud ya que las palabras “referencia cruzada a solicitudes relacionadas” no corresponden a una característica de la materia reclamada.

b- Atendiendo la observación de la Examinadora, la frase señalada fue retirada, y el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“COMPOSICIÓN DE VACUNA CONJUGADA DE POLISACÁRIDO-PROTEÍNA
NEUMOCÓCICA 15-VALENTE”

4. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 1-6 no son claras puesto que no proporcionan todas las características esenciales de la mezcla de polisacáridos-proteína que hacen parte de la composición. En particular, la parte caracterizante de la Reivindicación 1 no identifica la proteína que hace parte de la composición ni los portadores farmacéuticamente aceptables.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las limitaciones realizadas sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, orientados por las amables recomendaciones de la Examinadora y con el ánimo de facilitar el trámite, en la Reivindicación 1 se introdujo la limitación de la antigua Reivindicación 2 al especificar que la proteína portadora es CRM₁₉₇, especificando de manera clara y concisa la proteína que hace parte de la composición, lo cual corresponde con las características esenciales de la invención.

ii) En cuanto al vehículo farmacéuticamente aceptable, me permito señalar que el inventor tiene el derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo y se conserve el principio de unidad de invención. Incluir elementos y condiciones específicas no esenciales en las reivindicaciones, limitaría injustamente el derecho del inventor a reclamar el alcance del concepto inventivo desarrollado. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve drásticamente limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, haciendo inoperante la protección vía patente para la presente invención. Por tanto, incluir características adicionales que no son esenciales limitaría injustificadamente la protección de la patente incorporando elementos no esenciales dentro del concepto inventivo desarrollado.

El concepto inventivo desarrollado, y sobre el cual recae la patentabilidad de las composiciones aquí reclamadas (novedad y nivel inventivo) es la mezcla de conjugados polisacárido-proteicos multivalentes y CRM₁₉₇, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que pueda contener. Es decir, las reivindicaciones reclaman una composición inmunogénica (cualquier composición) que esté caracterizada porque contiene dicha mezcla de conjugados polisacárido-proteicos multivalentes y CRM₁₉₇, junto con cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones.

Así, considero respetuosamente que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes y la Guía para el examen de patentes de la SIC, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia

reclamada, el cual corresponde a una generalización razonable de la materia ilustrada en el Capítulo Descriptivo.

5. a- La Examinadora señala que la patente WO2007/071707 (D1) y el artículo “*Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine”¹ (D2), afectan el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1-6.

La Examinadora señala que D1 divulga composiciones de vacuna que comprenden por ejemplo sacáridos de 15 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* seleccionados de los serotipos 1-5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C1, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F; y una proteína portadora seleccionada entre CRM 9, CRM45, CRM102, CRM103 y CRM107, un portador farmacéuticamente aceptable y un adyuvante de aluminio. D1 también enseña que la composición de vacuna comprende una dosis entre 1 a 3 µg del sacárido, así como las proporciones en las que se encuentra la proteína portadora y los portadores farmacéuticamente aceptables. A su vez, D2 divulga los serogrupos 15 y 33 de *Streptococcus pneumoniae* que han surgido como los serotipos no vacunales causando enfermedad invasiva.

La Examinadora sostiene que la diferencia entre la composición de la Reivindicación 1 y D1 es que dicha anterioridad no divulga una composición específica que contenga sacáridos de los mismos 15 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, sino que divulga una composición que contiene 14 serotipos que sólo se diferencia de la reclamada por la ausencia del serotipo 33F. Sin embargo, no se evidencia un efecto técnico inesperado alguno al incluir la cepa 33F en la composición de vacuna que ya incluye 14 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, pues el objetivo de dicha combinación es ampliar el rango de acción de la vacuna tal como lo sugiere D1.

Por tanto, la Examinadora argumenta que la persona medianamente versada en la materia incluiría el serotipo 33F de D2, en la composición divulgada en D1, derivando de manera obvia la materia reclamada en la presente solicitud.

b- i) En primer lugar, me permito llamar nuevamente la atención de la Examinadora sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, en particular sobre el nuevo alcance de la Reivindicación 1, en donde se reclama específicamente composición inmunogénica la cual comprende (i) una mezcla de conjugados polisacárido-

¹ Gonzalez BL, et al, “*Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33: an increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine”, *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Apr;25(4):301-5

proteicos multivalentes la cual consiste de polisacáridos capsulares a partir de serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, y 33F de *Streptococcus pneumoniae* conjugado con CRM197; y (ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ahora bien, D1 proporciona enseñanzas bastante generales en relación con composiciones inmunogénicas. En particular, D1 enseña composiciones de *S. pneumoniae* multivalentes con sacáridos capsulares entre 10 a 23 diferentes serotipos conjugados con 2 o más diferentes proteínas transportadoras, tal como se evidencia en la página 4, líneas 12-14 de D1.

De hecho, D1 difiere de la materia aquí reclamada en que no enseña ni sugiere específicamente la conjugación de polisacáridos con un solo tipo de proteína transportadora y mucho menos que dicha proteína fuera exclusivamente CRM₁₉₇. Además, D1 también difiere de la presente invención en que no enseña ni sugiere una composición inmunogénica 15-valente que consiste en los 15 serotipos específicamente reclamados en la Reivindicación 1. D1 únicamente proporciona enseñanzas en relación con vacunas 11 y 13-valentes, en donde los polisacáridos están conjugados a múltiples proteínas. De hecho, ninguno de los ejemplos de D1 ilustra composiciones con más de 13 polisacáridos conjugados a múltiples proteínas, lo cual difiere ostensiblemente de los 15 polisacáridos conjugados a una sola proteína transportadora de la presente invención.

Con base en lo anterior, me permito llamar la atención la página 1 y 2 de D1 en las que se describe claramente que es conocido para cualquier persona medianamente versada en la materia que la supresión epitópica inducida por transportadores (CIES) es un problema cuando se aumenta el número de polisacáridos en las vacunas conjugadas neumocócicas. Consecuentemente, la razón en D1 para utilizar más de una proteína transportadora era precisamente superar dichos problemas asociados con CIES.

Sin embargo, yendo en contra de las enseñanzas de D1, la presente invención requiere que cada polisacárido capsular esté conjugado con la misma proteína transportadora. Cualquier persona medianamente versada en la materia esperaría que se aumente la CIES al tener 15 polisacáridos conjugados a CRM₁₉₇, pero por el contrario las composiciones de la invención desencadenan respuestas inmunes por cada polisacárido conjugado individual, lo cual es completamente sorprendente e inesperado a la luz de las enseñanzas de D1.

Por lo tanto, las enseñanzas de D1 no habrían conducido la persona medianamente versada en la materia a desarrollar específicamente las composiciones inmunogénicas con las características

estructurales aquí reclamadas. Todo lo contrario, pues dicha persona habría estado motivada necesariamente a producir vacunas con **al menos 2 proteínas transportadoras**, de las cuales ni siquiera la CRM₁₉₇ se encuentra sugerida en D1 y vacunas con combinaciones de serotipos diferentes a los 15 aquí reclamados.

De otra parte, D2 se refiere simplemente a un estudio epidemiológico que muestra el incremento en la prevalencia de los serogrupos 15 y 33, en particular sobre el serogrupo 33F. Por lo tanto y contrario a la opinión de la Examinadora, la única enseñanza que proporciona D2, con respecto a las vacunas conjugadas neumocócicas, es en relación a la PCV7, lo cual se encuentra totalmente alejado de las composiciones inmunogénicas de la presente invención las cuales comprenden una mezcla de conjugados polisacárido-proteicos multivalentes la cual consiste de polisacáridos capsulares a partir de serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, y 33F de *Streptococcus pneumoniae* conjugado exclusivamente con CRM₁₉₇. Así las cosas, D2 no enseña ni sugiere composición inmunogénica multivalente alguna, ni mucho menos una composición inmunogénica que comprenda específicamente 15 serotipos que estén conjugados con una única proteína transportadora, tal como lo reclama la presente invención.

Ahora bien, en el caso que la Examinadora se mantenga en su posición de que D2 enseña vacunas conjugadas neumocócicas 15-valentes, solicito de manera respetuosa que la Examinadora indique clara y específicamente cuál enseñanza de D2 sugiere a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar las composiciones inmunogénicas 15-valente aquí reclamada.

Además, en gracia de discusión y asumiendo que D2 se considera un documento relevante para evaluar la patentabilidad de la presente invención por el hecho de que proporciona enseñanzas sobre el serotipo 33F, me permito indicar respetuosamente que dicho serotipo también se encuentra sugerido en D1, por tanto D2 no aporta ni proporciona sugerencias o enseñanzas adicionales a las que ya aporta D1. Así, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a utilizar el documento D2, ni mucho menos combinarlo con D1, para así derivar de manra obvia la presente invención, contrario a la opinión de la Examinadora.

En conclusión y resumiendo lo anterior, dado que D1 enseña que deben usarse vacunas con **menos de 13 polisacáridos conjugados y múltiples proteínas transportadoras**, la presente invención reclama una composición inmunogénica **15-valente** en donde sacáridos de cada uno de los diferentes serotipos se conjugan **a una única proteína transportadora** no era obvia ni mucho menos previsible a partir de las enseñanzas de D1 o D2, solos o en combinación. Por tal razón, la única enseñanza que la persona medianamente versada en la materia encontraría en D1

es la de desarrollar una vacuna en donde los sacáridos estén conjugados en 2 o más proteínas transportadoras, lo cual es diferente y alejado de la materia aquí reclamada.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos². En el presente caso, no existe sugerencia o enseñanza alguna en D2 que motive a la persona medianamente versada en la materia a utilizar sus enseñanzas para obtener la composición aquí reclamada. De la misma forma, no existe nada en D1 que sugiera combinar sus enseñanzas con las de D1 para derivar fácilmente la materia aquí reclamada, por tanto, las composiciones inmunogénicas no eran previsibles a partir del arte previo citado por la Examinadora.

ii) En adición a lo anterior y con el ánimo de brindar más evidencias sobre el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito llamar la atención sobre el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo en donde se evaluó la inmunogenicidad de múltiples formulaciones de vacunas de conjugados neumocócicas en los modelos animales de monos Rhesus infantiles (IRM, según las siglas en inglés) y Conejos Blancos de Nueva Zelanda (NZWR, según siglas en inglés). En particular, se realizó la evaluación de respuestas de IgG Serotipo-específicas y la evaluación de respuestas Funcionales (Opsonofagocíticas).

En particular, y en relación con la Respuesta de IgG específica del Serotipo de Monos Rhesus Infantiles (IRMs) a PCV-15 y con la Respuesta Inmune Funcional (Opsonofagocítica) de IRMs a PCV-15, los datos preclínicos demuestran que una formulación de PCV-15 (formulada en APA) es altamente inmunógena en dos especies (monos Rhesus infantiles y conejos). Las respuestas específicas para el serotipo a PCV-15 son comparables con aquellas producidas por Prevnar® para los 7 serotipos en común entre las vacunas. Para los 8 serotipos nuevos en PCV-15, hubo una fuerte respuesta producida en monos Rhesus infantiles así como también en conejos, con una elevación de **≥10 veces** en respuestas de IgG para todos los serotipos después de 2 dosis de vacuna en ambas especies. De acuerdo a lo anterior, es claro que estos resultados son efectos sorprendentes e inesperados a la luz de las enseñanzas del arte previo y sobre todo en relación con los problemas que acarrea la supresión epitópica inducida por transportadores (CIES).

² Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

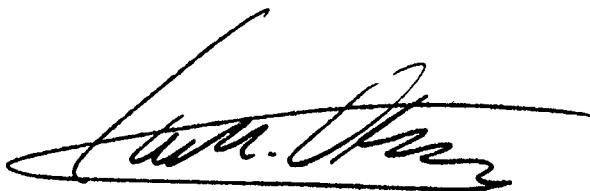
OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

En este punto vale la pena llamar la atención sobre el Manual Andino de Patentes el cual establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene características estructurales inesperadas (no derivables por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo³. Por tal razón, nada en D1 o D2 sugiere ni enseña las características estructurales de la composición aquí reclamada, ni mucho menos sus propiedades inesperadas en relación con su alta inmunogenicidad, tal como se explicó previamente. Por tal razón, la materia reclamada en la presente invención es inventiva sobre el arte previo citado por la Examinadora.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y 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.

³ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Una composición inmunogénica la cual comprende:
 - (1) una mezcla de conjugados polisacárido-proteicos multivalentes la cual consiste de polisacáridos capsulares a partir de serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, y 33F de *Streptococcus pneumoniae* conjugado con CRM₁₉₇; y
 - (2) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. La composición inmunogénica de la Reivindicación 1, que además comprende un adyuvante.
3. La composición inmunogénica de la Reivindicación 2, en donde el adyuvante es un coadyuvante basado en aluminio.
4. La composición inmunogénica de la Reivindicación 3, en donde el adyuvante se selecciona a partir del grupo que consiste de fosfato de aluminio, sulfato de aluminio e hidróxido de aluminio.
5. La composición inmunogénica de la Reivindicación 4, en donde el adyuvante es fosfato de aluminio.
6. La composición inmunogénica de las Reivindicaciones 1, 2 o 5 formulada como una dosis única de 0,5mL que contiene 2 µg de cada sacárido, excepto por 6B con 4 µg; 32 µg de proteína transportadora CRM₁₉₇; 0,5 mg de fosfato de aluminio; 150 mM de cloruro de sodio y 20 mM de buffer de L-histidina.
