

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-032741- -00007-0000

Fecha: 2012-07-30 16:25:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN INMUNOGENICA PARA SU USO EN VACUNACIÓN CONTRA ESTAFILOCOCOS".-Clase A61K 39/085.-Expediente número 07-032.741

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Marzo de 2012, y a mi memorial solicitando plazo del 1ro de Junio de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **04101**, en relación con la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la reclamación de materia considerada exceptuada de patentabilidad y reivindicaciones relativas a usos, así como también el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el señor Examinador asegura que este carece de claridad y concisión basado en los siguientes argumentos:

En primer lugar el señor Examinador señala que la composición inmunogénica que se reclama en la reivindicación 1 y sus dependientes, podría contener diferentes antígenos en diferentes combinaciones que no estarían debidamente sustentadas en la descripción de la solicitud lo que crea una inconsistencia entre la materia reclamada en las reivindicaciones 1 a 16 y la materia sustentada.

Sumado a lo anterior, el señor Examinador sugiere "definir los elementos específicos que componen la composición reclamada, indicar por ejemplo las proteínas portadoras y los antígenos empleados (reivindicaciones 1, 13-15)."

Sumado a lo anterior, el señor Examinador afirma que la proteína SasA mencionada en la reivindicación 1 carece de claridad, puesto que no hay indicación de la solicitud sobre la naturaleza de esta proteína y por lo tanto, esta insuficientemente revelada.

Con relación al método de la reivindicación 18 el señor Examinador señala que debe ser caracterizado a partir de los pasos específicos para llevarlo a cabo.

Finalmente, ese Despacho sugiere que la composición farmacéutica reclamada en la reivindicación 22 debería definir la estructura de los anticuerpos mencionados. Sin embargo el señor Examinador añade que *"teniendo en cuenta que estos anticuerpos corresponden a la respuesta inmune que genera la composición en un animal inmunizado (folios 158-161), los mismos no se consideran parte de la invención puesto que no comparten sus características técnicas. Además, son una respuesta esencialmente inmune biológica que no es considerada una invención."*

Tomando en consideración estas objeciones, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar** el capítulo reivindicatorio de manera que este defina en forma más precisa las composiciones reclamadas en concordancia con las realizaciones preferidas de la invención.

En conexión con estas modificaciones, me permito resaltar que las mismas no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única finalidad es clarificar la reclamación limitando la materia reclamada de conformidad con las realizaciones preferidas de la invención, tal como se expone a continuación:

Reivindicación 1: Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde las proteínas mencionadas han sido limitadas de conformidad con los Ejemplos revelados en las páginas 103 a 121 de la descripción actualmente presentada para la solicitud, y en particular con los dos Ejemplos 8 de las páginas 113 a 121 de la descripción.

Adicionalmente, la reivindicación 1 ha sido restringida introduciendo la materia contenida en la reivindicación 4 actualmente presentada, con lo cual todas las composiciones reclamadas requieren la presencia de una proteína o fragmento inmunogénico perteneciente al Grupo c).

Reivindicaciones 2 y 3: Corresponden a las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas, las cuales no han sido modificadas.

Reivindicaciones 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12: Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 5, 6, 7, 9, 10, 13, 15, 16 y 17 actualmente presentadas, en las que el único cambio realizado ha sido ajustar sus dependencias de conformidad con

las modificaciones mencionadas anteriormente, a fin de mantener la claridad y coherencia del capítulo reivindicatorio.

Reivindicación 13: Corresponde a la reivindicación 18 actualmente presentada en donde se han especificado las etapas requeridas para llevar a cabo el método reclamado para elaborar una vacuna.

En conexión con lo anterior, dentro del paso a) se han especificado las proteínas o fragmentos inmunogénicos que contiene la vacuna, de conformidad con la reivindicación 1 ahora modificada.

Además, dentro del paso c) se ha especificado que las formas de dosificación unitaria proporcionadas contienen de 1 a 100 µg de dichas proteínas o fragmentos inmunogénicos especificados dentro del paso a). Sustento para esta modificación se encuentra en las líneas 5 a 18 de la página 87 y en las líneas 9 a 15 de la página 92 de la memoria descriptiva actualmente presentada.

Por ultimo, me permito señalar que las reivindicaciones 8, 11, 12, 14 y 19 a 25 actualmente presentadas han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **13 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las composiciones inmunogénicas preferidas de la presente solicitud y el método para elaboración de vacunas que también es objeto de la invención.

En vista de lo anterior me permito manifestar que queda totalmente supera la objeción presentada por el señor Examinador en cuanto a la necesidad de incluir dentro de la reivindicación 1, y sus dependientes, los elementos específicos que componen la composición reclamada, toda vez que el capítulo reivindicatorio ahora modificado menciona de manera específica los componentes que incluyen las composiciones inmunogénicas que se reclaman, las cuales han sido adicionalmente restringidas a aquellas que conforman las realizaciones preferidas de la solicitud.

Sumado a lo anterior me permito señalar que es a todas luces evidente que la composición de la reivindicación 1 ahora modificada se restringe a aquellas que requieren la presencia de toxina alfa o mutante H35R de toxina alfa y al menos una proteína adicional seleccionada de las proteínas de enlace de componente extracelular estafilocócica del Grupo a) que son: SdrG, SBI, CIfA, SdrC, FnbA, CIfB, FbpA e IsaA/PisA; y/o de las proteínas transportadoras estafilocócicas del Grupo b) que son: IsdA e IsdB; y/o de los reguladores de virulencia estafilocócicos del Grupo c) que son: toxina alfa (Hia) y mutante H35R de toxina alfa.

En conexión con este hecho, me permito dirigir la atención de ese Despacho a la Tabla 7 de la página 120 de la descripción, la cual provee resultados de un experimento de reto en el que el número de CFU de *S. aureus* es monitoreado después de la inmunización y el subsecuente reto. En dicha tabla el grupo de control (grupo 8) dio una media observada de Log CFU/nariz de 3.51 y el mejor resultado de protección fue obtenido para el grupo 9 que tuvo una reducción en el número de CFUs de entre más de dos unidades de Log CFU/nariz a 1.22. Vale la pena señalar que el grupo 9 contiene una composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la toxina alfa está combinada con otras proteínas de diferentes grupos funcionales incluyendo IsdA, IsaA, SdrC, Sbi y FnbA.

Adicionalmente, otros grupos que incluyen toxina alfa también tienen buena protección como los grupos 1, 5, 11 y 12 que muestran que otras combinaciones que caen dentro del alcance de la reivindicación 1 ahora modificada pueden también producir buena protección.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia reconocerá que los Ejemplos revelados en la presente solicitud proporcionan soporte para todas las composiciones inmunogénicas de la reivindicación 1 modificada, las cuales comprenden toxina alfa o mutante H35R de toxina alfa del Grupo c) y al menos una proteína adicional seleccionada de las proteínas de enlace de componente extracelular estafilocócica del Grupo a) que son: SdrG, SBI, CIfA, SdrC, FnbA, CIfB, FbpA e IsaA/PisA; y/o de las proteínas transportadores es estafilocócica del Grupo b) que son: IsdA e IsdB.

Consecuentemente, me permito manifestar que queda totalmente superada la objeción presentada por el señor Examinador en cuanto a que la composición inmunogénica que se reclama en la reivindicación 1 y sus dependientes podría contener diferentes antígenos en diferentes combinaciones que no estarían debidamente sustentadas en la descripción de la solicitud, toda vez las composiciones inmunogénicas reclamadas por la presente solicitud han sido restringidas, tal como se expuso anteriormente, a aquellas que tienen pleno sustento en la descripción de la solicitud, y en particular en los Ejemplos específicos revelados en la misma.

Sumado a lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que la proteína SasA ha sido eliminada de la reivindicación 1 ahora modificada y por lo tanto queda superada la objeción que a este respecto presento el señor Examinador en su Concepto Técnico antes mencionado.

Por otro lado, me permito manifestar que el método para elaborar vacunas que ahora se reclama en la reivindicación 13 del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial (anterior reivindicación 18), define de manera clara y concisa las etapas necesarias para llevar a cabo el método reclamado, tal como se expuso

anteriormente, razón por la cual queda superada la objeción que en este sentido presentó el señor Examinador.

Por ultimo, la objeción realizada por el señor Examinador frente a la reivindicación 22 actualmente presentada queda totalmente superada, toda vez que dicha reivindicación fue eliminada del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

Consecuentemente, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.**

De otra parte, el Señor Examinador indica que las reivindicaciones 19 y 24 actualmente presentada no serían patentables toda vez que estas se refieren a un método de tratamiento.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, las mencionadas reivindicaciones 19 y 24 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De manera similar, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 20, 21 y 25 actualmente presentadas, toda vez que estas se refieren a usos de la composición inmunogénica.

En este sentido, me permito resaltar que las señaladas reivindicaciones 20, 21 y 25 fueron **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

6. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la presente solicitud carecería de altura inventiva con respecto a las enseñanzas de los documentos ***US 6703025 (D1), WO 93/09811 (D2) y US 2003/113350 (D3).***

Con respecto a estos documentos el señor Examinador asegura que *"a partir de D1 resulta evidente que las proteínas de tipo MSCRAMM era elección preferente para la composición (ver columnas 15-19), así como toxinas estafilocócicas que también son descritas (columna 23-24). Por lo tanto, a partir de la información divulgada en D1 la persona del oficio normalmente versada en la materia, desarrollaba una composición*

multivalente de diverso tipo de proteínas, de las cuales conocía su función en la bacteria estafilocócica." (sic).

Además el señor Examinador señala que *"De igual forma, los documentos D2 y D3 divulgan composiciones vacunales multivalentes, con proteínas o polisacáridos de diferente tipo. De nuevo la diferencia de la solicitud frente a estos documentos es la especificación del uso de proteínas de diferente tipo funcional. Sin embargo, dicha diferencia no confiere efecto sobre la composición sustentada en la solicitud. Por ello, a partir de cualquiera de los documentos D2 y/o D3 el desarrollo de la composición de la solicitud resulta evidente." (sic).*

Sobre estos particulares me permito señalar que existen diferencias significativas entre los citados documentos y la presente invención, diferencias que son aún más evidentes en virtud de las modificaciones ahora realizadas en el capítulo reivindicatorio, las cuales hacen que la persona versada en la materia no pueda de ninguna manera obtener las composiciones inmunogénicas que son reclamadas por la solicitud en estudio, tal como se discute a continuación:

En primer lugar, me permito señalar que las composiciones inmunogénicas reclamadas en la reivindicación 1 ahora modificada para la solicitud en estudio, y sus reivindicaciones dependientes, corresponden a un pequeño número de combinaciones de proteínas con diferentes funciones y que además incluyen toxina alfa o mutante H35R de toxina alfa, proporcionando así vacunas estafilocócicas de reactividad cruzada amplia.

En conexión con lo anterior, me permito añadir que tales combinaciones particulares no habrían sido evidentes para la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas del estado del arte citado, tal como se discute en seguida.

6.1. Nivel Inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas del documento documento US 6703025 (D1).

Para comenzar, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que el citado documento D1 revela combinaciones de **MSCRAMM** en vacunas. Tales MSCRAMM (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules), **componentes de superficie microbiana que reconocen moléculas adhesivas de matriz, son proteínas de enlace de componente extracelular** como las proteínas del Grupo a) que se menciona en la reivindicación 1 de la presente solicitud.

En conexión con lo anterior el documento D1 propone de manera particular las combinaciones de (i) una proteína de enlace a colágeno y una proteína de enlace a fibrinógeno, (ii) una proteína de unión a fibronectina y una proteína de unión a fibrinógeno; (iii) dos proteínas de unión a fibrinógeno (ClfA y ClfB); (iv) proteína de unión a fibronectina y ClfA o ClfB; (v) una combinación trivalente que adicionalmente contiene proteína de enlace a elastina; (vi) las combinaciones anteriores que además contienen

proteína de enlace MHC II tipo análoga, (vii) las combinaciones anteriores que adicionalmente contienen SdrC, SdrD o SdrH; (viii) las combinaciones anteriores que además contienen SdrF, SdrG o SdrH y (ix) SdrC, SdrD y SdrE (véanse las líneas 33 a 67 de la columna 10 y las líneas 1 a 28 de la columna 11 de D1).

Por lo tanto, la persona versada en la materia reconocerá que el documento D1 muestra un gran número de posibles combinaciones de MSCRAMMs para una vacuna en contra de infecciones estafilocócicas, y de hecho en la Sección VIII de D1 se sugiere la combinación de MSCRAMMs con otros componentes bacteriales, enunciando:

"En una realización de la invención, se proporciona una composición que incluye los componentes de cualquiera de las realizaciones anteriores [MSCRAMMs] en combinación con un componente bacterial, preferiblemente polisacáridos capsulares Tipo 5 o Tipo 8." (Véanse las líneas 30 a 33 de la columna 22 de D1).

Además, la Sección VIII de D1 también se refiere a un rango muy amplio de componentes bacteriales como Catalasas, Coagulasas, otras enzimas, Exotoxinas, Leucocidina, toxina exfoliativa, toxina del Síndrome de Shock Tóxico y Enterotoxinas (véase las columnas 23 y 24 de D1). A esto, D1 añade de manera general que:

"Hay también muchas otras proteínas antigénicas producidas por organismos estafilocócicos" (líneas 25 a 33 de la columna 24 de D1).

Sumado a lo anterior, aunque D1 revela toxina alfa (hemolisina), esta es solamente mencionada como un ejemplo de una exotoxina. A este respecto, me permito señalar que la mención de toxinas no es particularmente reforzada por dicho documento toda vez el toxoide de alfa hemolisina es mencionado en D1 de la siguiente manera:

"En este ensayo clínico, se administró una vacuna comercialmente disponible de toxoide de alfa hemolisina combinada con una suspensión de bacteria entera muerta.... Sin embargo, la inmunización no redujo en las personas tratadas la incidencia de peritonitis, infecciones relacionadas con catéter o colonización nasal."

"La inmunización con toxina alfa detoxificada con formaldehído no protege a los animales de infecciones sistémicas o localizadas, aunque puede reducir la severidad clínica de las infecciones (Ekstedt, R.D. en The Staphylococci 385-418, 1972)." (Ver líneas 30 a 50 de la columna 5 de D1).

De hecho, el documento D1 termina la discusión de exotoxinas tales como toxina alfa, diciendo en la Sección D que:

"Las exotoxinas tratadas con formalina dan un toxoide no venenoso sino antigénico, pero este no es clínicamente útil" (ver columna 23 de D1).

Por lo tanto, **a la luz de las revelaciones anteriores de D1, la persona versada en la materia no encontraría ninguna motivación en el documento D1 para incluir toxina alfa dentro de una composición inmunogénica para el tratamiento o prevención de infecciones estafilocócicas, toda vez que D1 revela que su uso no reduce la incidencia de infecciones, ni protege de infecciones sistémicas o localizadas, y cuando tiene actividad antigénica no es clínicamente útil. Por el contrario, tales enseñanzas del documento D1 conducían a la persona versada en la materia a no incluir toxina alfa en la composición inmunogénica, lo cual va en dirección contraria a lo revelado por la presente solicitud.**

Sumado a esto, **la persona versada en la materia tampoco se vería motivada por las enseñanzas de D1 a incluir mutante H35R de toxina alfa dentro de la composición inmunogénica, toda vez que dicho mutante de toxina alfa ni siquiera es mencionado en D1.**

Teniendo en consideración lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que la diferencia entre D1 y la reivindicación 1 modificada de la solicitud es que la composición de la reivindicación 1 contiene proteínas de diferentes clases de proteína estafilocócica en comparación con las reveladas en el documento D1, lo cual resulta en una composición que puede trabajar contra diferentes aspectos de las funciones estafilocócicas y resulta en una mejora de la formulación.

En conexión con lo anterior, en cuanto a la actividad de las composiciones reclamadas por la presente solicitud me permito señalar que tal como se revela en la Tabla 7 de la pagina 120 de la memoria descriptiva, todas las muestras probadas que contenían toxina alfa, y que por lo tanto caen dentro del alcance de la reivindicación 1 ahora modificada, produjeron una reducción de las unidades de formación de colonia (CFU)/nariz de ratas inmunizadas, con respecto al grupo de control 8. Las muestras de conformidad con la invención son los grupos 1, 3, 5, 6, 9, 11, 12 y 15 las cuales dieron una reducción en la colonización nasal real de al menos 10 veces (1 unidad logarítmica) y de manera particular el grupo 9 fue el mejor grupo dando una reducción en la colonización nasal de 100 veces (2 unidades logarítmicas).

Además, vale la pena resaltar que **la respuesta inmune de las composiciones de la presente solicitud es mejorada sobre la obtenida en el estado del arte debido al uso de diferentes antígenos para impedir diferentes aspectos de la infección estafilocócica.** A este respecto me permito señalar que el documento D1 solo elige como blanco las adhesinas, de modo que se enfoca en la adhesión de los estafilococos a un tejido diferente. En contraste con esto, la presente solicitud reconoce desde el principio que es importante impedir múltiples aspectos de la función estafilocócica y por tal razón las proteínas de la composición inmunogénica de la presente solicitud son seleccionadas de al menos dos de los Grupos a) (proteína de enlace de componente extracelular estafilocócico), b) (proteína transportador estafilocócico) y

c) (regulador de virulencia estafilocócica), definidas en la reivindicación 1 ahora modificada, además la composición inmunogénica de la reivindicación 1 debe contener toxina alfa (HIa) o mutante H35R de toxina alfa.

Por lo tanto, la **composición inmunogénica de la reivindicación 1 ahora modificada no habría sido evidente para la persona versada en la materia en vista de las revelaciones del documento D1 toda vez que el proporcionar una vacuna que tenga como objetivo la respuesta inmune hacia diferentes aspectos de la función estafilocócica no es revelado ni sugerido por el documento D1 el cual se enfoca en el bloqueo de la adhesión de los estafilococos.**

Lo anterior resultará evidente para la persona versada en la materia toda vez que la razón fundamental de D1 se encuentra en el Resumen a partir de su línea 5:

"Mediante una cuidadosa selección de las proteínas, fragmentos, o anticuerpos, se proporciona una vacuna que imparte protección contra un amplio espectro de cepas de bacterias estafilocócicas y contra proteínas que son expresadas en diferentes etapas de la curva logarítmica de crecimiento."

Por lo tanto, es claro que D1 se refiere a la producción de una vacuna mejorada por la adición de adhesinas adicionales que son expresadas por diferentes cepas o en diferentes tiempos. De hecho, el documento D1 se enfoca fuertemente en adhesinas. Adicionalmente, como se discutió antes, la mención de toxinas no es particularmente enfatizada en D1 (véanse las líneas 30 a 50 de la columna 5 y las líneas 46 a 48 de la columna 23 de D1).

Así las cosas, **partiendo de las enseñanzas de D1 no sería evidente para la persona versada en la materia crear una composición inmunogénica para el tratamiento o la prevención de infecciones estafilocócicas (como la de la presente solicitud) que debe contener una toxina alfa (HIa) o mutante H35R de toxina alfa y que comprende al menos dos proteínas aisladas diferentes o fragmentos inmunogénicos de las mismas que se seleccionan al menos de dos de los siguientes grupos:**

Grupo a): Las proteínas de enlace de componente extracelular estafilocócica o fragmentos inmunogénicos de las mismas, tal como se mencionan en la reivindicación 1 ahora modificada.

Grupo b): Las proteínas portadoras estafilocócicas y los fragmentos inmunogénicos de las mismas, tal como se mencionan en la reivindicación 1 ahora modificada.

Grupo c): un regulador de virulencia estafilocócico o toxina seleccionada del grupo que consiste en toxina alfa (H1a) y mutante H35R de toxina alfa, o un fragmento inmunogénico de los mismos.

Toda vez que el proporcionar una vacuna que tenga como objetivo la respuesta inmune hacia diferentes aspectos de la función estafilocócica no es revelado ni sugerido por el documento D1 pues este se enfoca en el bloqueo de la adhesión de los estafilococos y a la luz de las revelaciones anteriores de D1, la persona versada en la materia tampoco encontraría alguna motivación en el documento D1 para incluir toxina alfa dentro de una composición inmunogénica para el tratamiento o prevención de infecciones estafilocócicas, toda vez que D1 revela que su uso no reduce la incidencia de infecciones, ni protege de infecciones sistémicas o localizadas, y cuando tiene actividad antigénica no es clínicamente útil, y además, dicha persona tampoco se vería motivada por las enseñanzas de D1 a incluir mutante H35R de toxina alfa dentro de la composición inmunogénica, toda vez que dicho mutante de toxina alfa ni siquiera es mencionado en D1.

Por lo tanto, es evidente que el documento D1 de ninguna manera le indicaría a la persona versada en la materia una combinación particular de proteínas como las que contiene la reivindicación 1 de la presente solicitud.

De hecho, el documento D1 alejaría a la persona versada en la materia del objeto de la solicitud en trámite ya que si dicha persona quisiera desarrollar una composición multicomponente para el tratamiento o la prevención de infección estafilocócica, el documento D1 le indicaría una manera muy diferente para lograrla, dado que, como se mencionó anteriormente, la Sección VIII de D1 en las líneas 30 a 33 de la columna 22 revela que: *"En una realización de la invención, se proporciona una composición que incluye los componentes de cualquiera de las realizaciones anteriores [MSCRAMMs] en combinación con un componente bacterial, preferiblemente polisacáridos capsulares Tipo 5 o Tipo 8."* (Resaltado fuera de texto), sugiriendo entonces combinaciones de MSCRAMMs y polisacáridos capsulares Tipo 5 o Tipo 8 que no hacen parte de la presente solicitud.

Consecuentemente, las composiciones reclamadas por la presente solicitud no habrían podido ser obtenidas de manera evidente por la persona versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1, y por lo tanto tienen nivel inventivo.

6.2. Nivel Inventivo de la solicitud frente a las enseñanzas de los documentos WO 93/09811 (D2) y US 2003/113350 (D3).

Ahora bien, a continuación me permito exponer como ni las enseñanzas de D2 ni las de D3 conducirían a la persona versada en la materia a las composiciones inmunogénicas que son reclamadas por la solicitud en estudio.

Así, D2 se refiere a un proceso para el cultivo clínico de células de *S. epidermidis* que permite la identificación de un número limitado de serotipos predominantes de manera reproducible.

Además, en el documento D2 se identifican dos serotipos predominantes comunes a la mayoría de los casos clínicos de *S. epidermidis* y se denotan como Tipo I y Tipo II, y se asocia un antígeno polisacárido de superficie con cada uno de los serotipos Tipo I y Tipo II.

Sin embargo, la persona versada en la materia notará de la atenta lectura de D2 que las enseñanzas de dicho documento de ninguna manera conducirían a la persona medianamente versada en la materia a la materia de la presente solicitud, toda vez que D2 no revela ni sugiere una composición inmunogénica que contenga proteínas con las características de aquellas comprendidas en la composición reclamada en la reivindicación 1 ahora modificada, la cual es una composición inmunogénica para el tratamiento o la prevención de infecciones estafilocócicas que debe contener una toxina alfa (H1a) o mutante H35R de toxina alfa y que comprende al menos dos proteínas aisladas diferentes o fragmentos inmunogénicos de las mismas que se seleccionan al menos de dos de los siguientes grupos:

Grupo a) al menos una proteína de enlace de componente extracelular estafilocócica o fragmento inmunogénico de ella, seleccionada del grupo que consiste en SdrG, SBI, CIfA, SdrC, FnbA, CIfB, FbpA e IsaA/PisA;

Grupo b) al menos una proteína transportadora estafilocócica o fragmento inmunogénico de ella, seleccionada del grupo que consiste en IsdA e IsdB;

Grupo c): un regulador de virulencia estafilocócico o toxina seleccionada del grupo que consiste en toxina alfa (H1a) y mutante H35R de toxina alfa, o un fragmento inmunogénico de los mismos,

Por otro lado, el documento D3 se refiere a vacunas estafilocócicas y enterocócicas glicoconjugadas para su uso en la prevención o tratamiento de infecciones bacteriales en un individuo de inmunidad comprometida. Tales vacunas de D3 contienen un

inmunoportador y un conjugado de antígeno polisacárido o glicopeptídico de superficie de una cepa bacterial clínicamente significativa.

Tales vacunas de D3 pueden ser usadas para la protección activa en individuos de inmunidad comprometida que están sujetos a condiciones que los ponen en riesgo inmediato de desarrollar una infección bacteriana, como sería el caso en el contexto de una cateterización o un procedimiento quirúrgico.

Sin embargo, al igual que los documentos D1 y D2, para la persona versada en la materia será evidente que el documento D3 no enseña o sugiere una composición inmunogénica que contenga proteínas con las características funcionales de aquellas comprendidas en la composición reclamada en la reivindicación 1 ahora modificada de la presente solicitud, y sus reivindicaciones dependientes, razón por la cual la persona versada en la materia no lograría de ninguna manera llegar a las composiciones particulares reclamadas por la solicitud en cuestión.

En resumen, en vista de lo anterior queda claramente establecido que las combinaciones de proteínas de la reivindicación 1 ahora modificada son aquellas que están dirigidas contra diferentes aspectos de la patogénesis estafilocócica, las cuales han demostrado inducir una respuesta protectora en un modelo de reto y producen una alcance amplio de reactividad cruzada que se extiende a diferentes cepas de estafilococo. Tales combinaciones de proteínas no son reveladas ni sugeridas en los documentos del estado del arte citado, y por tal motivo las ventajas de tales combinaciones (como su reactividad cruzada amplia y su sorprendente actividad de disminución de la colonización nasal) tampoco son apreciadas o reconocidas por tales documentos. Además, el documento D1 apunta en dirección contraria de composiciones que contengan toxina alfa, y no menciona la mutante H35R de toxina alfa.

Consecuentemente, las composiciones de la reivindicación 1, y sus reivindicaciones dependientes, del capítulo reivindicatorio ahora modificado son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3.

Por ultimo, me permito señalar que quedan totalmente superadas las objeciones de nivel inventivo presentadas por el señor Examinador frente a la composición farmacéutica de la reivindicación 22 actualmente presentada, toda vez que tal reivindicación ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial.

7. Anexo me permito presentar Copia de las páginas **122 a 125** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **13** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

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

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (o) con: 223960713 y tarjeta
profesional de abogado No. 53210 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 35)

Bogotá D.C. 23 JUL 2012
ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 139.690.713 de Usaquén
FIRMA DE LA(EL) COMPARECIENTE



REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que contiene al menos dos diferentes proteínas o fragmentos inmunogénicos de ellas, seleccionados de al menos dos grupos de proteínas o fragmentos inmunogénicos seleccionados de los siguientes grupos:

Grupo a) al menos una proteína de enlace de componente extracelular estafilocócica o fragmento inmunogénico de ella, seleccionada del grupo que consiste en SdrG, SBI, ClfA, SdrC, FnbA, ClfB, FbpA e IsaA/PisA;

Grupo b) al menos una proteína transportadora estafilocócica o fragmento inmunogénico de ella, seleccionada del grupo que consiste en IsdA e IsdB;

Grupo c) al menos un regulador de virulencia estafilocócico, toxina o fragmento inmunogénico de ella, seleccionado del grupo que consiste en toxina alfa (Hla) y mutante H35R de toxina alfa;

en donde al menos una proteína o fragmento inmunogénico se selecciona del Grupo c).

2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, caracterizada además porque al menos una proteína o fragmento inmunogénico se selecciona del Grupo a).

3. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 o 2 caracterizada además porque al menos una proteína o fragmento inmunogénico se selecciona del Grupo b).

4. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada además porque al menos una proteína o fragmento inmunogénico se selecciona del Grupo a), Grupo b) y Grupo c).

5

5. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que contiene al menos una proteína o fragmento inmunogénico de *S. aureus*.

10

6. La composición inmunogénica de las reivindicaciones 1-5, que contiene al menos una proteína o fragmento inmunogénico de *S. epidermidis*.

15

7. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que contiene además un polisacárido u oligosacárido capsular de tipo V y/o de tipo VIII de *S. aureus*.

20

8. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que contiene además un polisacárido u oligosacárido capsular de tipo I y/o de tipo II y/o de tipo III de *S. epidermidis*.

25

9. La composición inmunogénica de las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada además porque un polisacárido capsular estafilocócico está conjugado con un portador de proteína.

30

10. La composición inmunogénica de la reivindicación 9, caracterizada además porque el portador de proteína se selecciona del grupo que consiste en toxoide tetánico, toxoide diftérico, CRM197, proteína D de *Haemophilus influenzae*, neumolisina y toxoide alfa.

11. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, la cual es capaz de generar una respuesta inmunitaria efectiva tanto contra *S. aureus* como contra *S. epidermidis*.

5

12. Una vacuna que contiene la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un excipiente aceptable para uso farmacéutico.

10

13. Un método para elaborar una vacuna, que comprende los pasos de:

15

a) mezclar al menos dos proteínas diferentes o fragmentos inmunogénicos de las mismas, seleccionadas de al menos dos grupos de proteínas o fragmentos inmunogénicos seleccionados de los siguientes grupos:

20

Grupo a) al menos una proteína de enlace de componente extracelular estafilocócica o fragmento inmunogénico de ella, seleccionada del grupo que consiste en SdrG, SBI, ClfA, SdrC, FnbA, ClfB, FbpA e IsaA/PisA;

25

Grupo b) al menos una proteína transportadora estafilocócica o fragmento inmunogénico de ella, seleccionada del grupo que consiste en IsdA e IsdB;

30

Grupo c) al menos un regulador de virulencia estafilocócico, toxina o fragmento inmunogénico de ella, seleccionado del grupo que consiste en toxina alfa (Hla) y mutante H35R de toxina alfa;

en donde al menos una proteína o fragmento inmunogénico se selecciona del Grupo c) para de este modo hacer una composición inmunogénica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11;

5

b) adicionar un excipiente aceptable para uso farmacéutico;

c) proporcionar formas de dosificación unitaria de la composición resultante que contengan 1 a 100 µg de dichas
10 proteínas o fragmentos inmunogénicos.