

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	07 136 721	
	Trámite	011	
	Evento	379	
	Actuación	519	0 9 2 2 6
	Oficio		
	Folios	8	

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional			
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	Capítulo II ☒
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2006/06270		
Fecha de Presentación Internacional	23/Junio/2006		

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 44 a 99	27/Diciembre/2007
Reivindicaciones:	Folios 100 a 107	27/Diciembre/2007
	Folios 116 a 123	28/febrero/2008
Prioridad:	GB 0513069.5	27/Junio/2005
	GB 0513071.1	27/Junio/2005
	GB 0515556.9	28/Julio/2005
	GB 0524204.5	28/Noviembre/2005
	GB 0526040.1	21/Diciembre/2005
	GB 0526041.9	21/Diciembre/2005

2. Análisis de la prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Proceso para fabricar vacunas".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar un método mejorado para la elaboración de composiciones inmunogénicas.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método mejorado para realizar reacciones de condensación por carbodiimida, con el que se logran mejores características del conjugado final para uso en la vacuna.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/116, A61P 31/04.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 46 y 47 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 D 486)

El uso de la reivindicación 45 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 revela un método para la preparación de una composición inmunogénica, el cual carece de claridad debido a que:

1. Inicialmente presenta un encabezado en el que menciona que el método consiste en conjugar un sacárido a un vehículo de proteína, pero no especifica a que se refiere con el término "conjugar", también menciona que dicho método usa "química de condensación" pero no queda claro a que se refiere con dicha expresión.
2. Las expresiones "por ejemplo como parte de su unidad de repetición" (Reiv. 1), "por ejemplo" (Reiv. 1, 28, 38, 40 y 41), "exceso grande" (Reiv.13), "velocidad constante" (Reiv. 20), y "al menos" (Reiv. 22) le restan claridad al pliego reivindicatorio ya que son términos imprecisos y no permiten limitar el alcance de la invención.
3. No se entiende porque el solicitante menciona que el vehículo de proteína comprende o ha sido derivado para comprender grupos amino y/o carboxilo si es claro que si se trata de una proteína va a poseer grupos amino y carboxilo como parte de su estructura química.
4. En la reivindicación 1 no se está definiendo el sacárido y carbodiimida a utilizar, adicionalmente el término "vehículo de proteína" no es usado en el campo técnico, lo correcto sería decir solamente "proteína" y definir a cuál específicamente se está haciendo referencia. Se sugiere restringir la solicitud teniendo en cuenta los sacáridos, proteínas y demás reactivos utilizados en las modalidades mostradas y que se encuentran debidamente sustentadas mediante los ejemplos, estos son: polisacárido capsular meningocócico MenA y MenC, polisacárido conjugado capsular neumocócico PS3,

polisacárido Vi de *S typhi*, toxoide tetánico (TT), tetrafluoroborato de 1-ciano-4-dimetilamino piridinio (CDAP), dihidrazida de ácido adípico (ADH), EDAC, NaCl, y N-hidroxisuccinimida.

5. El método menciona dos etapas a y b, las cuales dependen de las características de los reactivos de partida, lo cual hace que se presenten 3 modalidades del método de preparación: I II y III, en cada una de estas modalidades son aplicables los conceptos mencionados anteriormente en cuanto al sacárido y a la proteína, además, como se está haciendo referencia a un método de preparación es importante definir explícitamente los reactivos y sus proporciones, y además las condiciones bajo las cuales se llevan a cabo cada uno de los pasos del procedimiento tales como: temperatura, tiempos de adición, tiempos de reacción, solventes, ajuste de pH, con el fin de que el método quede definido mediante sus características técnicas y permita distinguirlo del estado del arte.

Un aspecto que le resta concisión a las reivindicaciones 1-3 es la definición del tiempo en la etapa b, ya que los intervalos que se presentan son muy inespecíficos, se solicita definir de manera concisa mediante rangos concretos el intervalo que según los ejemplos presentados es de 10-11 minutos. .

En la reivindicación 4 menciona que se puede utilizar una carbodiimida diferente a EDAC, se sugiere especificar a cuál otra carbodiimida está haciendo referencia.

La reivindicación 5 carece de concisión debido a que se presentan unos rangos de volumen poco específicos, se sugiere definir rangos concretos según los datos soportados en los ejemplos.

El contenido de la reivindicación 6 no aporta características adicionales a la reivindicación independiente 1, por lo tanto se sugiere eliminarla o definir explícitamente cuál es el sacárido y la proteína a las que hace referencia.

La reivindicación 10 se encabeza mediante una composición inmunogénica de las reivindicaciones 7-9 pero en estas en ningún momento se habla de una composición sino de un método, se sugiere aclarar esta situación y establecer una correcta dependencia.

En las reivindicaciones 10 y 15 se hace mención a compuestos mediante las siglas ADH y CDAP, se sugiere remplazarlos por sus nombres químicos completos con el fin de dar claridad al capítulo reivindicatorio.

Se sugiere establecer la correcta dependencia de las reivindicaciones 7-9, y 11-19 aclarando de ser el caso, si el método de derivación es un paso más dentro del método para preparar una composición inmunogénica reivindicado en la independiente 1, además se sugiere especificar cuál es el enlazante hetero-u homo funcional, el sacárido y la proteína a los que están haciendo referencia dichas reivindicaciones.

Las reivindicaciones 20-34 mencionan diferentes rangos: 4-100 etapa (Reiv. 23), 0.5- concentración del sacárido 50 mg/ml (Reiv. 26), concentración de NaCl (Reiv. 28), concentración de la proteína (Reiv. 29), pH y temperatura de la reacción en el paso b (Reiv. 30-32, 34), tiempo de reacción (Reiv. 33), que en general son muy poco

específicos lo cual le resta claridad y concisión al capítulo reivindicatorio. Se sugiere presentar rangos más concretos y de acuerdo a las modalidades presentadas en los ejemplos.

En las reivindicaciones 35-43 se mencionan pasos adicionales del método de la reivindicación 1, como la purificación del conjugado (paso c), filtración estéril (paso d), formulación (paso e), estos deben ser incluidos como parte de la reivindicación independiente.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: junio 27 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9918121A1	Method for the covalent attachment of polysaccharides to protein molecules	15/Abril/1999
D2	Infection and immunity, June 1997, p. 2088-2093	Synthesis and immunological properties of Vi and Di-O-acetyl pectin protein conjugates with adipic acid dihydrazide as the linker.	Junio/1997
D3	Immunology and molecular biology, Mayo 1, 2003, p. 1565-1572	Immune response to a mucosally administered aflatoxin B1 vaccine.	Mayo 1, 2003
D4	Infection and immunity, April 1983, p. 39-45	Preparation and immunochemical characterization of meningococcal group C polysaccharide-tetanus toxoid conjugates as a new generation of vaccines.	Abril/1983

D1
http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19990415&CC=WO&NR=9918121A1&KC=A1
Divulga (Reivindicación 1) la preparación de conjugados sacárido-proteína usando una carbodiimida.

D2
Divulga (Pág.2088-2093) un método para producir composiciones inmunogénicas que comprende conjugar el sacárido S. typhi Vi y la proteína BSA.

D3
Divulga (Pág.1567) un método para producción de vacunas que comprende una aflatoxina conjugada a una tiroglobulina por medio de una reacción con una carbodiimida.

D4
Divulga (Pág.40) un método para producción de vacunas que comprende el polisacárido de meningococo grupo C y toxoide tetánico.

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 condición I consiste en un método para preparar una composición inmunogénica como se muestra a continuación:

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1 condición I, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Método de preparación de composiciones inmunogénicas mediante condensación por carbodiimida que comprende los pasos de:	Método para la producción de composiciones inmunogénicas que comprende los pasos de:
a) Mezclar el sacárido que comprende grupos amino o carboxilo y la alícuota de carbodiimida,	Mezclar por 2 minutos a temperatura ambiente el sacárido S.typhi Vi (el cual con tiene grupos carboxilo) con etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida. (Pág. 2089)
b) Agregar la alícuota de proteína que comprende grupos amino y carboxilo por un período de 35 segundos a 6 horas.	Adicionar la proteína (derivatizada con ADH y etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida) gota a gota a la mezcla anterior. (Pág. 2089)

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D2, el cual revela (Pág.2088-2093) un método para producir composiciones inmunogénicas que comprende conjugar el sacárido S. typhi Vi y la proteína BSA.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 44 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1 condición III, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D4
Método de preparación de composiciones inmunogénicas mediante condensación por carbodiimida que comprende los pasos de:	Método para la conjugación de un polisacárido y una proteína que comprende los pasos de:
a) Mezclar la proteína y el sacárido que comprenden ambos grupos amino y carboxilo,	Mezclar el toxoide tetánico y el polisacárido de meningococo grupo C. (Pág. 40)
b) Agregar la alícuota de carbodiimida por un período de 35 segundos a 6 horas.	Adicionar lentamente etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida a la solución anterior. (Pág. 40)

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D4, el cual revela (Pág.40) un método para producción de vacunas que comprende el polisacárido de meningococo grupo C y toxoide tetánico.

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D4.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 44 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para preparar una composición inmunogénica como se muestra a continuación:

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1 condición I, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1	D3
Método para preparar una composición inmunogénica mediante una condensación por carbodiimida de:	Método para preparar un compuesto que consta de:	Método para la producción de composiciones inmunogénicas que comprende los pasos de:
Un sacárido que comprende o ha sido derivado para comprender grupos amino y/o carboxilo.	Un polisacárido que puede ser depolimerizado y derivado por medio de 1, 6-diaminohexano y dihidrazina del ácido adipico en presencia de etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida.	-
Con una proteína que comprende o ha sido derivada para comprender grupos amino y/o carboxilo.	Y una proteína.	-
El método comprende:	-	-
II)	-	-
a) Mezclar la proteína que comprende cualquier grupo amino o carboxilo y la alícuota de carbodiimida,	La conjugación comprende unir el polisacárido derivatizado al grupo carboxílico de la proteína usando etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida en presencia de N-hidroxisuccinimida.	Mezclar aflatoxina B (es el reactivo que contiene grupos amino) con etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida. (Pág. 1567)
b) Agregar la alícuota de sacárido que comprende grupos amino y carboxilo		Adicionar la mezcla anterior

por un período de 35 segundos a 6 horas.		gota a gota a la tiroglobulina. (Pág. 1567)
--	--	---

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga (Reivindicación 1) la preparación de conjugados sacárido-proteína usando una carbodiimida, dicho método es empleado para la elaboración de composiciones inmunogénicas.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que se especifica el orden de adición en la reacción mezclando la proteína con la alícuota de carbodiimida, seguida por la adición del sacárido durante un período de 35 segundos a 6 horas.

El efecto que logra el incluir esta característica es obtener mejoras tales como: rendimiento de sacárido en el conjugado, capacidad del conjugado de ser filtrado de manera estéril, mejor control de la conjugación, y/o prevención de enlaces cruzados entre porciones (Página 48 de la presente solicitud).

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para conseguir mejoras en el rendimiento de sacárido en el conjugado, capacidad del conjugado de ser filtrado de manera estéril, mejor control de la conjugación, reproducibilidad más fácil y/o prevención de enlaces cruzados entre porciones".

Sin embargo, D3 divulga (Pág. 1567) un método para la producción de composiciones inmunogénicas que comprende la adición de tiroglobulina (que contiene grupos amino y carboxilo al igual que el sacárido de la solicitud) a una mezcla de aflatoxina B (es el reactivo que contiene grupos amino) con etil-3-3-dimetilaminopropil-carbodiimida., en donde la adición del último reactivo se realiza gota a gota.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a realizar la conjugación de una proteína y un sacárido usando condensación por carbodiimidas como se divulga en D1 siguiendo el orden de adición divulgado en D3, y además realizar la adición del último reactivo lentamente, por ejemplo en un lapso de 35 segundo a 6 horas, con el fin de propender la formación intermolecular del enlace amida y evitar o minimizar la formación de enlaces intramoleculares que generan polimerización de la molécula que contiene ambos grupos (amino y carboxilo)¹, con la expectativa de obtener conjugados con mejores rendimientos y un mejor control en la conjugación.

Conclusión:

La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18), así mismo, sus reivindicaciones dependientes 2-24 no aportan características técnicas adicionales y por lo tanto tampoco se consideran inventivas.

¹ Cross-linking reagents Technical handbook 2005. "En los procesos de acoplamiento, cuando hay exceso del agente reticulante, es probable que ocurra la polimerización debido a que las proteínas son moléculas que contienen a la vez grupos amino y carboxilo"

9. Conclusión

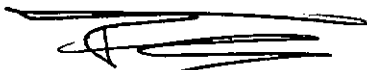
Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9918121A1	1 – 44	Nivel Inventivo
D2	Infection and immunity, June 1997, p. 2088-2093	1 – 44	Novedad
D3	Immunology and molecular biology, Mayo 1, 2003, p. 1565-1572	1 – 44	Nivel Inventivo
D4	Infection and immunity, April 1983, p. 39-45	1 – 44	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 01 JUN. 2012

Realizado por: Ximena Andrade. 
Revisado por: Consuelo Leguizamón 