

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

Bogotá D.C.,

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	2007 136724
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	
	Folios	6

08762

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional

☐

Via PCT (Fase Nacional)

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

☒

No. Solicitud Internacional

PCT/EP2006/006188

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 64 a 120	27/Diciembre/2007
Reivindicaciones:	Folios 139 a 145	8/Febrero/2008
Prioridad:	GB 0513071.1	27/Junio/2005
	GB 0513069.5	27/Junio/2005
	GB 0515556.9	28/Junio/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: "Composición inmunogénica que comprende Conjugados de Polisacárido capsular de *Neisseria Meningitidis*" (modificado en el folio 149).

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una vacuna para inmunizar.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona vacuna que contiene un conjugado conformado por: Polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y (de tamaño mayor que 50, 75, 100, 110, 120 o 130 kDa) y una proteína (vehículo).

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 31/095; A61P 31/04

4. Aplicación Industrial (Art 19 D486)

El método de la reivindicación 25 no es patentable, de acuerdo con el Art citado, dado que el administrar una vacuna a una persona no es susceptible de aplicación industrial.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de la reivindicación 27 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 26 no es clara porque indica el uso que puede darse a la vacuna reivindicada, el cual no es una característica técnica que la defina. Se sugiere hacer la aclaración respectiva.

En consecuencia, la vacuna de la reivindicación 1 que contiene un conjugado conformado por: Polisacáridos capsulares de N. meningitidis de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y (de tamaño mayor que 50 kDa, 75 kDa o 100 kDa) y una proteína (vehículo) no es nueva, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en una vacuna que contiene un conjugado conformado por: Polisacáridos capsulares de N. meningitidis de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y (de tamaño mayor que 110, 120, o 130 kDa) y una proteína (vehículo).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Vacuna	Vacuna	Vacuna
Conjugado conformado por:	Conjugado conformado por:	Conjugado conformado por:
- Un Polisacárido capsular de N. meningitidis de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y	- Un Polisacárido capsular de N. meningitidis de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y	- Un Polisacárido capsular de N. meningitidis de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y
Tamaño > 110 kDa	No menciona	Tamaño 50 – 200 kDa
Tamaño > 120 kDa	No menciona	Tamaño 50 – 200 kDa
Tamaño > 130 kDa	No menciona	Tamaño 50 – 200 kDa
- Una proteína (vehículo)	- Una proteína (vehículo)	- Una proteína (vehículo)
	(pág 6, lín 23 y 26 y pág. 7, lín 1 y Reivs)	(párr. [0040], lín 11 y 12, Ej.2 y Reivs)

El documento D1, considerado el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, divulga una vacuna que contiene un conjugado conformado por: Polisacáridos capsulares de N. meningitidis de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y (de tamaño mayor que 50 kDa, 75 kDa o 100 kDa) y una proteína (vehículo) (pág 6, lín 23 y 26 y pág. 7, lín 1).

La diferencia entre la vacuna, definida en la reivindicación 1, y la vacuna de D1 consiste en que incluye Polisacáridos capsulares que tienen tamaños mayores que 110, 120 y 130 kDa.

En resumen, estos son los resultados presentados en la descripción:

“Mencewax®” (de **GlaxoSmithKline**) contiene Polisacáridos-A,C,W,Y.

“MenC®” (de **GlaxoSmithKline**) contiene Polisacáridos-C (tamaño 200 kDa) conjugados con Toxoide Tetánico (TT).

“Meningitec®” (de **Wyeth**) contiene Oligosacáridos-C conjugados con Proteína CRM-197 de Corynebacterium Diphtheriae.

Ejemplo 3 presenta (pág. 36, folio 99) que “MenC®” provocó respuesta inmune contra MenC en 100% de los individuos y “Meningitec®” tan sólo provocó respuesta inmune en 92% de los individuos.

Ejemplo 4 presenta (pág. 46, folio 109) que vacuna de oligosacáridos provocó respuesta inmune similar a "Meningitec®".

Ejemplo 5 presenta (pág. 114, folio 51) que vacuna de conjugado de Polisacáridos-C,Y provocó respuesta inmune en 100% de los individuos.

Ejemplo 6 presenta (pág. 55, folio 118) que "Mencewax®" provocó respuesta inmune contra MenC superior a la de "Meningitec®".

Ejemplo 7 presenta (pág. 57, folio 120) que vacuna de conjugado de Polisacárido-Y que fue microfluidizado (para ajustar su tamaño) provocó respuesta inmune superior a la del mismo conjugado pero sin microfluidizar.

Los ejemplos 4 a 6 no presentan resultados que se logren como consecuencia de la característica diferencial reivindicada, que es el tamaño de Polisacárido, por lo cual no son evidencia de nivel inventivo.

Según el ejemplo 3, podría pensarse que la vacuna que contiene Polisacáridos-C de mayor tamaño (200 kDa) provoca respuesta inmune superior a la que provoca la vacuna que contiene oligosacáridos (de menor tamaño). Pero los resultados del ejemplo 7 llevan a la conclusión opuesta, es decir: la vacuna que contiene Polisacáridos-Y de mayor tamaño (no menciona cuántos kDa) provoca respuesta inmune inferior a la que provoca la vacuna que contiene oligosacáridos (de menor tamaño). De manera que los resultados no dependen del tamaño de los Polisacáridos, que es la característica diferencial que se reivindica en la solicitud estudiada, sino del tipo de Proteína portadora, de la proporción [Polisacáridos]/[Proteína portadora], de los diversos tratamientos que han tenido los componentes de las vacunas ensayadas y de otros factores.

De manera que no hay evidencia, en la solicitud estudiada, de que el incluir Polisacáridos capsulares que tienen tamaños mayores que 110, 120 y 130 kDa proporcione algún efecto técnico, respecto al que se observaba en la vacuna de D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar la vacuna conocida en D1 para proporcionar una vacuna alternativa?".

D2 divulga una vacuna que contiene un conjugado conformado por: Polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y (de tamaño mayor que 50, 75, 100 o 200 kDa) y una proteína (vehículo) (párrafo [0040], líneas 11 y 12, Ejemplo 2 y Reivindicaciones).

En consecuencia, la persona conocedora de la materia, incluiría Polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de los serogrupos A, C, W135 y Y que tienen tamaños mayores que 110, 120 y 130 kDa tal como se enseña en D2, en la vacuna de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Por lo tanto, la vacuna de la reivindicación 1 que contiene un conjugado conformado por: Polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* de por lo menos uno de los serogrupos A, C, W135 y Y (de tamaño mayor que 110, 120 y 130

kDa) y una proteína (vehículo) no tiene nivel inventivo.

Dado que las reivindicaciones dependientes 2 – 22 y 26 no presentan alguna característica adicional que conceda nivel inventivo a la vacuna de la reivindicación independiente, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

Las reivindicaciones 23 y 24 no tienen nivel inventivo, dado que la composición que las caracteriza no tiene nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004103400	1 (parte de ella) 1 (otra parte) – 24 y 26	Novedad Nivel Inventivo
D2	US20030035806	1 (otra parte) – 24 y 26	Nivel Inventivo

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 dar respuesta 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
 _____ **30 MAYO 2012**

Elaborado por Olga Rosa González Fonseca
 Revisado por Consuelo Leguizamón
 Aprobado por José Luis Salazar 

WO 2004/103400

PCT/US2004/014466

vaccination SBA-BR titers of 1:8, 1:16, 1:32 and 1:64 be reassessed using human complement. Other measures to resolve the uncertainties of the SBA-BR titers of 1:8, 1:16, 1:32, and 1:64 included the assessment of four-fold rise in antibody SBA titers between pre- and post-vaccination. Demonstration of memory as a correlate of protection is also offered, however the Expert Committee recognized that the available data for these surrogates are either inadequate or limited.

An SBA-BR titer higher than 1:8 is a better indicia of human immunity to meningococcal disease, as is a four-fold rise or higher, of SBA-BR titer from pre-immunization to post-immunization period of about 15 to about 45 days after immunization.

In one embodiment, the present invention provides a method of immunizing a human patient with a multivalent meningococcal polysaccharide conjugate composition, wherein the human patient has a serum SBA-BR titer of 1:16 or higher, preferably, of 1:32 or higher, and more preferably, 1:64 or higher, and even more preferably, 1:128 or higher. In still further embodiments, the present invention provides a method of immunizing a human patient with a meningococcal polysaccharide conjugate composition, wherein the human patient has four-fold rise, or higher, in antibody SBA titers between pre- and post-vaccination.

In still another embodiment, the present invention provides a method of providing immunity to a human patient against multiple serogroups of N. meningococcal by immunizing the human patient with a multivalent meningococcal polysaccharide conjugate composition, wherein the composition comprises two or more polysaccharides selected from N. meningococcal serogroups A and W-135; Y and W-135; C and Y; C and W-135; A,C and Y; A,C and W-135; C,Y and W-135; A,Y and W-135; and A,C,Y and W-135.

In still further embodiments, the present invention provides a method of providing immunity to a human patient against multiple serogroups of N. meningococcal and by immunizing the human patient with a multivalent meningococcal (purified) polysaccharide conjugate composition, wherein the polysaccharide is derivatized to less than 100,000 daltons. In one embodiment of the invention, the purified polysaccharide is depolymerized to an average polysaccharide size of about 5,000 to about 75,000 daltons; preferably, to an

US 2003/0035806 A1

Feb. 20, 2003

5

[0036] The present invention is additionally described by way of the following illustrative, non-limiting examples.

EXAMPLES

Example 1

Preparation of PspA Carrier Proteins

[0037] Master and working seed preparation. *E. coli* BL21 (DE3) competent cells were transformed using purified plasmid pET-9a (Novagen). The competent cells and plasmid were mixed with LB medium and incubated 35 to 38° C. for one hour. Cultures were streaked onto LB+kanamycin agar plates and incubated for 16 to 24 hours at 35-38° C. Colonies were harvested and resuspended in LB medium and incubated for 6 hours at 35-38° C. Sterile glycerol, 50%, was added and cultures were harvested, sealed into vials, and stored at $\leq 60^{\circ}$ C. Working seeds were prepared from the master seed by inoculating LB medium containing kanamycin with the master seed culture for 6 hours at 35-38° C. Sterile glycerol, 50%, was added and cultures were harvested, sealed into vials, and stored at $\leq 60^{\circ}$ C.

[0038] Preparation of crude pneumococcal surface protein A. Working seed was thawed and used to inoculate a shaker flask containing 1 L of chemically defined medium, supplemented with kanamycin and magnesium sulfate. The culture was incubated for 15 to 20 hours at 37° C. The contents of the shaker flask was transferred to a fermenter containing chemically defined medium supplemented with kanamycin and magnesium sulfate. Fed-batch fermentation was conducted at constant temperature of 37° C. Dissolved oxygen was controlled at 30% air saturation, and pH was maintained at 6.9. A solution of antifoam was added when needed to suppress any foaming that occurred during the fermentation. A portion of the seed culture fermenter was used to inoculate a production fermenter containing chemically defined medium that was supplemented with kanamycin and magnesium sulfate. Fermentation was allowed to proceed maintaining constant temperature and pH. After approximately 4 to 5 hours nutrient feed was added at a constant feed rate. When the optical density reached 8 to 10, the inducer, isopropyl β -D-thiogalactoside (IPTG), was added, and fermentation was continued for approximately 8 hours. The culture was harvested from the fermenter by microfiltration. The filtrate was passed through a mechanical homogenizer twice in order to prepare lysate. The lysate was clarified using a disc-staked centrifuge. The clarified lysate was concentrated and diafiltered (10,000 MWCO membrane) into 15 mM Tris buffer, pH 8.0, containing 2 mM EDTA. The material was filtered through a 0.8- μ m membrane and sterilized by filtration through a 0.2- μ m membrane.

[0039] Purification of pneumococcal surface protein A. Following sterile filtration of the crude fermented broth preparation, the material is loaded onto an anion exchange column previously equilibrated in 15 mM citrate, pH 6.0 buffer. Once the material is loaded onto the column, the column is further washed with the equilibration buffer to remove unbound contaminating materials. After washing the column is eluted with 0.1 M NaCl in 15 mM citrate pH 6.0. The resulting eluate is dialyzed into 15 mM Tris pH 7.0 buffer and ammonium sulfate is added to a final concentration of 2.0 M. The material then undergoes a clarification step utilizing depth filtration (nominal porosity 0.8 μ m). The

clarified material is then applied to a hydrophobic interaction column (e.g. packed with Fractogel Propyl (S), Merck KGaA) that was previously equilibrated in 2.0 M ammonium sulfate with 15 mM Tris pH 7.0. The partially purified PspA is applied to the column and eluted with 1.2 M ammonium sulfate in 15 mM Tris, pH 7.0. The resulting purified PspA is dialyzed into a buffer suitable for storage such as PBS or Tris-buffered saline (TBS), pH 7.2.

Example 2

Preparation of Monovalent Conjugates of *Neisseria meningitidis* Serogroup a Polysaccharide to Pneumococcal Surface Protein A Carrier Proteins

[0040] The chemical modification steps for group A conjugation are based on the process described in U.S. Pat. No. 5,965,714, incorporated herein by reference. Native group A polysaccharide isolated by the process described in U.S. Pat. No. 4,123,520 was dissolved in sodium at an approximate concentration of 10 mg/ml. To this solution hydrogen peroxide (to 0.5-20% final concentration) and mild acid (pH 5-6) was added. Oxidative depolymerization was allowed to proceed and was monitored by high-performance size-exclusion chromatography (HPSEC) to give a sized polysaccharide in the range of 10,000 daltons to 300,000 daltons, more preferably 50,000 daltons to 200,000 daltons. Once the saccharide falls within the desired range, the activated saccharide (diluted to 4-6 mg/ml) was derivatized with a dihydrazide cross-linking agent, preferably adipic dihydrazide (0.5-2 mg/ml), in the presence of EDAC (0.5-2 mg/ml) and sodium cyanoborohydride (1-4 mg/ml). Small polysaccharide fragments, unreacted reagents, and reagent by-products were removed via ultrafiltration (10 k MWCO membrane) into saline. The sized, activated, and now-derivatized polysaccharide concentrate (1-40 mg/ml) was reacted with the PspA protein (0.1-40 mg/ml) via amidation in the presence of N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDAC) (0.5-2 mg/mg protein) at pH 5 to 6. The reaction proceeds to completion, as determined by HPSEC and the pH of reaction mixture was then adjusted to 6.5-7 to stop any side reactions. The resulting material constitutes the crude conjugate which is further purified to remove process impurities and unreacted protein and polysaccharide. The crude conjugate was desalted by diafiltration (10 k MWCO membrane) into saline. Ammonium sulfate was added to 2 M final concentration to the retentate for preparation to purify material via hydrophobic interaction chromatography (HIC) (e.g. on Fractogel Phenyl (S), Merck KGaA). After loading of the crude conjugate onto the column, it was eluted with 2 M ammonium sulfate to remove unconjugated polysaccharide. The column was washed with ammonium sulfate at an intermediate concentration (e.g. 0.4 to 1.2 M) to ensure removal of unconjugated polysaccharide. The purified conjugate was recovered by subsequent elution of the column with water. The resulting material was subjected to additional diafiltration (100 k MWCO membrane) into saline to remove unreacted protein and ammonium sulfate. This final purified conjugate was then sterile-filtered and used for vaccine formulation.