

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ L. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136744- -00006-0000

Fecha: 2012-08-27 16:41:06

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEII

Eve: 379 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 17

Re: PI.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "COMPOSICIÓN INMUNOGÉNICA QUE COMPRENDE UN CONJUGADO DE SACÁRIDO DE HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B".-Clase A61K 39/095-Expediente número 07-136.744

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 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. **09129**, en relación con la Claridad de la solicitud, la reclamación de materia exceptuada de patentabilidad, la presencia de reivindicaciones relativas a usos, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención 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. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD.**

3.1. **CAPÍTULO DESCRIPTIVO.**

Con respecto a la descripción de la solicitud en estudio el Señor Examinador asegura que esta no permitiría a la persona versada en la materia comprender el problema técnico abordado y la solución proporcionada por la invención, y en este sentido hace señalamientos particulares con respecto a algunas revelaciones de dicha descripción.

En conexión con lo anterior me permito señalar que la descripción de la solicitud, tal como ha sido presentada, es totalmente clara y suficiente al revelar las composiciones inmunogénicas que son objeto de la invención, y que a partir de sus enseñanzas la persona versada en la materia podría comprender que la invención pretende solucionar el problema de obtener vacunas de combinación que contengan conjugados de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) que induzcan a una respuesta inmunológica mejorada.

Así mismo, la persona versada en la materia identificaría que la invención soluciona este problema proporcionando una composición con una dosis optimizada del antígeno de Hib, estando este en una dosis más baja que el promedio de los demás antígenos comprendidos por dicha composición.

En este sentido el Señor Examinador indica que el uso de marcas comerciales como Tritanrix-Hep B restaría claridad a la divulgación y solicita definir las.

Sobre esta particular me permito resaltar que dentro del texto de la descripción se hace referencia específica a qué componentes incluyen las mencionadas vacunas comerciales, lo que haría que la persona versada en la materia comprendiera de forma inequívoca la divulgación. Es así como en la página 41, líneas 3 a 10 de la descripción de la solicitud, para el ejemplo 3 se señala que:

"Las formulaciones de vacuna de Hib-MenAC se mezclaron extemporáneamente con Tritanrix-HepB. La vacuna combinada de Bordetella Pertussis de células enteras de difteria-tétanos - hepatitis B (DTPw-HB) (Tritanrix-HepB) contiene no menos de 30 Unidades Internacionales (IU) de toxoide de difteria, no menos de 60 Unidades Internacionales de toxoide de tétanos, no menos de 4 Unidades Internacionales de Bordetella pertussis muertas, y 10 microgramos de antígeno superficial de hepatitis B recombinante."

Consecuentemente, la persona versada en la materia a partir de estas revelaciones podría comprender sin lugar a dudas las revelaciones de la descripción de la solicitud.

De manera similar, el Señor Examinador indica que la expresión "Hib" debería estar acompañada por su significado, para claridad del lector, la primera vez que esta es empleada en el texto.

A este respecto me permito señalar que dicha expresión es referida a su significado dentro de la página 2 línea 3 de la descripción de la solicitud, lo que haría que la persona versada en la materia no encontrara dificultad en entender las revelaciones de la mencionada descripción.

De otra parte, el Señor Examinador indica que no se anexa el certificado de depósito del material biológico empleado para que la invención pueda ser reproducible.

En este sentido muy respetuosamente me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que la invención no ha desarrollado ninguna cepa bacteriana *per se*, sino que emplea componentes celulares de cepas existentes, y ampliamente conocidas, para introducirlos en una composición inmunogénica.

Es decir, **el objeto de la invención no es de ninguna manera un nuevo tipo de célula bacteriana y por lo tanto, no se requiere un certificado de depósito del material biológico aquí empleado, toda vez que dicho material es ampliamente empleado dentro del campo técnico de la invención y se constituye en las cepas estándar que más comúnmente atacan a la población humanas.**

Como evidencia de lo anterior, me permito presentar anexo a este memorial los certificados de depósito de algunas de las células que son de dominio público y que han sido empleadas por los investigadores durante muchos años.

Finalmente, el Señor Examinador señala que los ensayos que hacen parte de la descripción de la solicitud no permiten evidenciar ningún efecto sinérgico en la combinación de la invención, cuando se formula junto con combinaciones que comprenden toxoídes de tétanos o difteria o componentes de tos ferina, dado que no hay ensayos comparativos con las composiciones separadas.

En conexión con lo anterior me permito señalar que para la persona versada en la materia sería evidente que la solicitud en estudio no permite de ninguna manera buscar un "efecto sinérgico" en la composición inmunogénica, y que su fin último es poder formular de manera más eficiente antígenos sacáridos de Hib en combinación con sacáridos meningocócicos.

Es así como al realizar pruebas en la cuales las composiciones de la invención se combinan con otras composiciones multivalentes se busca evaluar la posibilidad de tener una mayor cantidad de antígenos coexistiendo en la misma composición y brindando buenos resultados inmunogénicos. Esto resulta de fundamental importancia en especial si se tiene en consideración que dentro de los primeros 18 meses de vida se requiere suministrar un gran número de antígenos al infante, y muchas veces los esquemas de vacunación incluyen la administración de estos antígenos en la misma etapa de crecimiento¹:

Vaccine ▾	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19–23 months	2–3 years	4–6 years
Hepatitis B ¹		HepB		HepB					HepB			
Rotavirus ²				RV	RV	RV ²						
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³				DTaP	DTaP	DTaP	see footnote ³		DTaP			DTaP
Haemophilus influenzae type b ⁴				Hib	Hib	Hib ⁴		Hib				
Pneumococcal ⁵				PCV	PCV	PCV		PCV			PPSV	
Inactivated Poliovirus ⁶				IPV	IPV			IPV				IPV
Influenza ⁷									Influenza (Yearly)			
Measles, Mumps, Rubella ⁸								MMR	see footnote ⁸			MMR
Varicella ⁹								Varicella	see footnote ⁹			Varicella
Hepatitis A ¹⁰									HepA (2 doses)		HepA Series	
Meningococcal ¹¹											MCV	

Range of recommended ages for all children except certain high-risk groups

Range of recommended ages for certain high-risk groups

¹ Recommended Immunization Schedule for Persons Aged 0 Through 6 Years—United States, 2010, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/downloads/child/2010/10_0-6yrs-schedule-pr.pdf

Consecuentemente, la búsqueda de vacunas multivalentes es una parte importante de investigación y es por esto que en la presente solicitud se realizaron ensayos en este sentido.

Sin embargo, la descripción de la solicitud muestra de forma clara que el objeto principal de la invención es obtener una composición de conjugados de sacáridos de Hib conjugados que incluya al menos dos sacáridos meningocócicos la cual presente una inmunogenicidad mejorada para todos los antígenos, y a partir de los ejemplos específicos dicha persona versada en la materia sabría cómo obtener dicha composición.

En vista de lo anterior, me permito resaltar que la descripción de la solicitud en estudio, tal como ha sido presentada, cumple a cabalidad con las exigencias del Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.

3.2. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

De otra parte, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que la reivindicación 1 no sería concisa y no permitiría distinguir claramente el alcance de la reclamación.

Así mismo, el Señor Examinador señala que no toda la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio actualmente presentado estaría apropiadamente soportada por la descripción de la solicitud, dado que los ejemplos específicos allí revelados no contienen específicamente todos los antígenos considerados a lo largo del capítulo reivindicatorio.

Sobre este particular me permito manifestar que tomando en consideración estas objeciones, el solicitante desea **modificar el capítulo reivindicatorio** de manera que este haga referencia específica a realizaciones preferidas de la invención.

En conexión con estas modificaciones me permito resaltar que no se constituyen de ninguna manera en una ampliación al alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única finalidad es clarificar la reclamación introduciendo características particulares de las composiciones inmunogénicas que son objeto de la solicitud en concordancia con las enseñanzas de la descripción, tal como se expone a continuación:

- **Reivindicación 1.** Con el propósito de describir más claramente la composición inmunogénica de la invención, se ha introducido dentro de esta reivindicación las aclaraciones con respecto a que el término Hib corresponde a *Haemophilus influenza* tipo b y a que dicha composición comprende sacáridos capsulares de *N. meningitidis* de los serogrupos A, C y Y, en concordancia con lo reclamado en la reivindicación 3 actualmente presentada. Sumado a esto se ha incluido la referencia a la cantidad particular de conjugado de Hib que está presente en la composición y que esta cantidad corresponde al 90% o menos

de la dosis de los sacáridos bacterianos adicionales, tal como se revela en la página 8, líneas 10 a 16 de la descripción de la solicitud. Así mismo estas dosis de sacáridos bacterianos que se han establecido entre 2 y 20 μg de acuerdo con las enseñanzas de los ejemplos específicos de la descripción, la página 26, líneas 6 a 10 de la mencionada descripción y las reivindicaciones 11 y 12 actualmente presentadas. Finalmente, se ha introducido la aclaración de que cada uno de los conjugados es un conjugado separado, tal como se evidencia en los ejemplos específicos y en la página 12, líneas 7 a 14 de la descripción de la solicitud.

De esta forma, la reivindicación 1 modificada se lee como sigue:

"Una composición inmunogénica, la cual comprende un conjugado de sacárido de Haemophilus influenza tipo b (Hib), y cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales, los cuales son sacáridos capsulares derivados de una cepa seleccionada de N. meningitidis de los serogrupos A, C y Y, en donde el conjugado de Hib está presente en una dosis de sacárido baja de 0.1-9 μg la cual es menos que el 90% de la dosis de sacárido promedio de todos los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales, los cuales están cada uno presente a una dosis de sacárido de 2 y 20 μg , donde cada sacárido está conjugado a una proteína portadora independientemente."

- **Reivindicación 2.** Esta reivindicación no ha sido modificada y corresponde a la originalmente presentada.
- **Reivindicaciones 3.** De acuerdo con las modificaciones llevadas a cabo en la reivindicación 1, esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 4 a 6 (nuevas reivindicaciones 3 a 5).** Se ha modificado su dependencia en congruencia con la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 7 a 10.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 11 y 12 (nuevas reivindicaciones 6 y 7).** En concordancia con las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1, se han eliminado de esta reivindicación los rangos de dosis de los conjugados que ya se especifican en la mencionada reivindicación 1.

- **Reivindicaciones 13 a 15 (nuevas reivindicaciones 8 a 10).** Con el fin de ajustar la reclamación a las realizaciones preferidas que hacen parte de los ejemplos de la descripción, se ha restringido la proteína portadora únicamente al caso en el cual es TT.
- **Reivindicaciones 16 y 17.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicaciones 18 a 26 (nuevas reivindicaciones 11 a 19).** Se ha ajustado su dependencia de acuerdo con la nueva numeración.
- **Reivindicaciones 27 a 32.** Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **19 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las composiciones inmunogénicas preferidas de la presente solicitud, resaltando sus características distintivas, en concordancia con las realizaciones preferidas de la invención.

Ahora bien, con respecto a las reivindicaciones 20 y 21 (nuevas reivindicaciones 13 y 14) el Señor Examinador indica que estas no aportan características adicionales y deberían ser eliminadas.

En este sentido me permito señalar que para la persona versada en la materia sería evidente que estas reivindicaciones pretenden referirse a una característica importante en una composición inmunogénica como es su eficiencia sin el uso de adyuvantes.

Es así como, dentro del campo técnico de la invención, es conocido que la mayoría de las composiciones inmunogénicas requieren de adyuvantes para incrementar la respuesta, por lo que se constituye en una característica distintiva la no necesidad de ningún tipo de adyuvante, como lo son las sales de aluminio, para obtener una respuesta inmunológica deseada.

De otra parte, con respecto al señalamiento realizado por el Señor Examinador con respecto a que la presente solicitud compartiría materia con la solicitud 07-136.726 del mismo solicitante, me permito resaltar que en virtud de estas modificaciones y de aquellas a las que será objeto la mencionada solicitud 07-136.726 cada uno de estos documentos se refiere a composiciones inmunogénicas distintas.

A la luz de todo lo anterior, 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 27 y 28 actualmente presentadas no sería patentable toda vez que estas se refieren a métodos de tratamiento, los cuales se constituyen en una excepción a la patentabilidad.

Sobre este particular me permito señalar que, como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, las mencionadas reivindicaciones 27 y 28 han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

5. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS.**

De manera similar, el Señor Examinador objeta las reivindicaciones 29 a 32 actualmente presentadas, toda vez que esta se refieren a usos de la composición inmunogénica de la invención.

En este sentido, me permito resaltar que las señaladas reivindicaciones 29 a 32 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 ***WO2002000249(D1)***, y ***Tamm, E. et al Vaccine 23 (2005) 1715-1719 (D2)***.

Con respecto a estos documentos el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar la composición de D1 y buscar reducir la cantidad de sacárido Hib como se revela en D2, y de esta forma obtener la composición que es objeto de la presente solicitud.

Sobre este particular me permito señalar que existen diferencias significativas entre los citados documentos y la presente invención, diferencias que harían 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.

De esta forma, la presente solicitud revela una nueva manera de formular vacunas de conjugados bacterianos en las cuales se emplea una dosis baja de sacárido de Hib comparada con los conjugados meningocócicos con los que es formulado dicho sacárido Hib. Esta dosis baja de Hib contrasta con las enseñanzas del arte previo, dentro de la cuales se emplea o la misma dosis para todos los conjugados, o una dosis mayor de Hib.

En este sentido me permito resaltar que la composición que es objeto de la invención proporciona de manera sorprendente una inmunogenicidad mejorada, la cual fue comprobada por el solicitante en cuatro ensayos clínicos separados que se enseñan en la descripción de la solicitud.

Por su parte, si bien el documento D1 puede considerarse como el estado del arte más próximo a la presente invención, ya que este revela una composición de vacuna que contiene Hib y dos conjugados de sacáridos meningocócicos, dentro de dicho documento se prefiere el uso de dosis **iguales** de los antígenos allí revelados, como es evidente del Ejemplo 3, de la página 13, línea 8 de D1. En este sentido, D1 señala que:

"Polisacárido capsular de N. meningitidis tipo A conjugado sobre proteína D (usando la técnica CDAP), Polisacárido capsular de N. meningitidis tipo C conjugado sobre proteína D y Polisacárido capsular de H. influenzae tipo B conjugado sobre proteína TT se mezclaron juntos en una cantidad de 5µg de cada polisacárido por 0.5ml de dosis humana" (Página 12, líneas 12 a 6, D1).

Sumado a lo anterior, el documento D1 contiene un ejemplo adicional (ejemplo 4) en el cual se emplea una dosis **superior** de Hib (10 µg) con una dosis sacárida menor de conjugados neumocócicos (1µg):

"Polisacárido capsular de H. influenzae tipo A conjugado sobre proteína TT (10 µg de polisacárido en el conjugado por dosis) el cual había sido liofilizado a pH 6.1 en la presencia de lactosa [Hiberix™ (SmithKline Beecham Biologicals)] se disolvió extemporáneamente (en el mismo día de uso) en una solución líquida de polisacáridos capsulares neumocócicos once-valentes (serotipos 1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F y 23F) conjugados sobre PD (1µg de polisacárido en cada conjugado por dosis)". Página 18, líneas 12 a 18, D1.

En vista de lo anterior, **claramente el documento D1 conduciría a la persona versada en la materia a emplear cantidades relativamente altas de polisacárido capsular de Hib en composiciones que incluyan sacáridos meningocócicos, toda vez que las enseñanzas de dicho documento señalan que este tipo de combinación proporciona una mejor respuesta inmunológica.**

En este sentido el Señor Examinador señala que la persona versada en la materia tomaría las composiciones de D1 y las combinaría con las revelaciones de D2, en las cuales se muestra la reducción de la cantidad de antígeno Hib en una vacuna multivalente, para obtener de manera evidente la composición que es objeto de la presente solicitud.

A este respecto me permito señalar que aún cuando el documento D2 efectivamente muestra un estudio en el cual se busca disminuir la cantidad de antígeno de sacárido de Hib en una formulación, la persona versada en la materia no combinaría de manera obvia

las enseñanzas de este documento con las de D1, toda vez que los demás antígenos presentes en ambas composiciones son diferentes.

Así, como se ha discutido anteriormente, la composición de D1 comprende antígenos de sacáridos de Hib y meningocócicos, al igual que ocurre en la presente invención. Contrario a esto, dentro del documento D2 las composiciones evaluadas contienen sacáridos de Hib conjugados con proteínas de difteria, en mezcla con antígenos adicionales de difteria, con antígenos de tos ferina y con antígenos de tétanos (DTwPHib, ver página 1716, último párrafo D2).

En conexión con lo anterior me permito resaltar que para la persona versada en la materia es un hecho aceptado que la interacción de diferentes antígenos en una composición no es predecible, y que según la naturaleza de las sustancias involucradas pueden presentarse interferencias en la inmunogenicidad de cada uno de los antígenos de la composición.

De manera similar, es conocido dentro del campo técnico de la invención que el componente de tos ferina celular completo, como el empleado en la composición de D2, tiene un efecto adyuvante, lo que haría que se incrementara la respuesta inmunológica del individuo tratado.

Consecuentemente, **aún cuando D2 muestre la posibilidad de reducir la cantidad de sacárido Hib en una composición de vacuna, la persona versada en la materia no podría extrapolar este comportamiento a una composición que comprende antígenos completamente distintos, toda vez que dicha persona no puede estar completamente segura que la interacción con antígenos diferentes no afectará la inmunogenicidad inducida por el Hib, especialmente cuando no está presente el componente de pertussis de célula completa.**

Si sumado a esto se tiene en consideración que el documento D1 muestra que para obtener una respuesta inmunogénica satisfactoria se requiere una concentración relativamente alta de sacárido de Hib en una composición que incluye sacáridos meningocócicos, la persona versada en la materia no buscaría de manera evidente reducir la cantidad de este antígeno, aún cuando D2 lo considera, porque no tendría una expectativa razonable de mejorar la inmunogenicidad de la composición.

En este sentido me permito resaltar que la presente solicitud resuelve el problema de proveer una composición inmunogénica con una inmunogenicidad mejorada para múltiples conjugados, en una vacuna de combinación, lo cual se logra a través de el empleo de bajas dosis de sacáridos Hib conjugados comparados con la dosis media de sacáridos de los al menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales que existen en la composición.

De esta forma, se obtiene una inmunogenicidad incrementada no sólo del conjugado Hib sino también de los demás conjugados presentes en la composición, tal como es claro a partir de las enseñanzas de la descripción de la solicitud en estudio, donde, como se señaló anteriormente, se revelan cuatro estudios clínicos separados que muestran dicha inmunogenicidad mejorada, no sólo para el conjugado Hib, sino también para los componentes meningocócicos.

Es así como el Ejemplo 3 de la página 39 de la descripción de la solicitud, el cual compara en un ensaño clínico la inmunogenicidad de 3 formulaciones de diferentes dosis de Hib, en una vacuna HibMenAC (2.5/2.5/2.5; 2.5/5/5; 5/5/5), muestra que la menor dosis de Hib con respecto a los demás antígenos presenta los mejores títulos de anticuerpos tanto por ELISA como por SBA, no sólo para Hib sino también para los antígenos MenA y MenC, como es evidente de las tablas 2a-e (datos de media geométrica de concentración/Títulos de anticuerpos):

Cantidad Hib/MenA/MenC	2.5/2.5/2.5	2.5/5/5	5/5/5
Anti-PRP ELISA	20.8	22.62	19.36
MenC SBA	3132	4206	3697
MenA SBA	316.7	418.5	363
MenC ELISA	49.03	71.11	61.62
MenA ELISA	18.1	26.51	23.4

De manera similar, el ejemplo 5a de la página 53 de la descripción de la solicitud en estudio revela la misma antigenicidad mejorada cuando tres formulaciones de vacuna conjugada HibMenCY (2.5/5/5; 5/10/10; 5/5/5) se probaron en un ensayo clínico, como lo resumen las tablas 7a-3. Dichas tablas enseñan de forma clara que la formulación 5/5/5 tiene consistentemente menor inmunogenicidad que las otras dos formulaciones en las que una cantidad menor de Hib está presente:

Cantidad Hib/MenA/MenC	2.5/5/5	5/10/10	5/5/5
Anti-PRP ELISA	6.441	7.324	5.577
MenC SBA	1293.1	1065.6	968.4
MenA SBA	12.02	12.09	9.95
MenC ELISA	843.5	1020.0	741.8
MenA ELISA	19.22	19.09	15.83

Adicionalmente me permito resaltar que la solicitud en estudio presenta los primeros datos que muestran que formulaciones de conjugados HibMen presentan beneficios si se tiene una menor dosis de sacárido Hib en comparación con la dosis de los demás antígenos de sacáridos bacterianos, lo cual de ninguna manera puede ser evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2, toda vez que dichos documentos no brindan ninguna indicación de con respecto a la inmunogenicidad mejorada que podría obtenerse en este tipo

particular de composiciones HibMen, no sólo para la inmunogenicidad del Hib, sino también para aquella de los demás sacáridos bacterianos.

Así mismo, muy respetuosamente me permito señalar que dentro de su análisis el Señor Examinador incurre en lo que dentro del ámbito de las patentes se conoce como "hindsight" o análisis "Ex post facto" toda vez que toma de forma arbitraria de las enseñanzas de D1 una dosis particular de sacárido Hib y la combina con la mayor dosis de sacárido adicional para así obtener la composición que es objeto de la presente invención.

En este sentido es pertinente resaltar que el documento D1 enseña un amplio rango de dosis para el sacárido adicional, las cuales van desde 20 µg hasta 100 µg, y sólo se podrían obtener composiciones que se encuentren dentro del alcance de la presente invención seleccionando el mayor valor para dicho sacárido adicional, ignorando que de dicho rango sería posible también obtener combinaciones en las cuales se tenga por ejemplo una dosis de 15 µg de sacárido de Hib combinada por ejemplo con una dosis de 2µg de otro sacárido adicional, el cual fuera único en la composición.

En congruencia con lo anterior, esta posible composición de D1 estaría completamente alejada de la presente invención, en tres aspectos: 1) solo existe un antígeno adicional presente, 2) no está conjugado, y 3) la dosis de sacárido de Hib es mayor que la dosis de sacárido del antígeno adicional.

En conexión con este hecho me permito reiterar que la lectura atenta de D1 permite evidenciar que dicho documento muestra composiciones en las cuales se tiene la misma cantidad de los antígenos Hib, MenA y Men C, como en los ejemplos 2 y 3 de las páginas 12 y 13 de D1, o en el ejemplo 4 de la página 18 de este documento, como se expuso previamente en este memorial.

Si sumado a esto se considera que la disminución del sacárido de Hib en D2 se realiza en una composición que incluye antígenos distintos a los contenidos en la invención (Bordetella pertussis, difteria, y toxóide tetánico) es claro que la persona versada en la materia no encontraría motivación para formular una composición inmunogénica que incluya al menos dos sacáridos meningocócicos con una cantidad baja de sacárido de Hib.

Con respecto a estos hechos, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de lo discutido en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 una composición inmunogénica que comprenda una dosis menor de sacárido Hib con respecto a la dosis de los al menos dos sacáridos meningocócicos adicionales presentes y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que al emplear esta menor dosis, se obtendría una respuesta inmune mejorada no sólo frente a Hib, sino también frente a los demás antígenos de la composición, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio.

7. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que gracias a las modificaciones expuestas en el presente memorial, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente claro y conciso al reclamar las composiciones inmunogénicas de la invención, sin hacer referencia a usos o a materia sin aplicación industrial, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener de manera evidente la composición inmunogénica que es objeto de la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas de estos documentos.

8. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **76 a 79** que corresponde al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **19** reivindicaciones; y

(ii) Certificados de depósitos de cepas de *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* que son de acceso público.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

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: C. 39.690.713 y tarjeta profesional de abogado No. 53205 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. 36)

Bogotá D.C. 29-160-2012
Alicia Lloreda Ricaurte
C.C. No. 39.690.713 de Usurario



REIVINDICACIONES

Exp. 07-136.744

1. Una composición inmunogénica, la cual comprende un conjugado de sacárido de *Haemophilus influenza* tipo b (Hib), y cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales, los cuales son sacáridos capsulares derivados de una cepa seleccionada de *N. meningitidis* de los serogrupos A, C y Y, en donde el conjugado de Hib está presente en una dosis de sacárido baja de 0.1-9 μg la cual es menos que el 90% de la dosis de sacárido promedio de todos los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales, los cuales están cada uno presente a una dosis de sacárido de 2 y 20 μg , donde cada sacárido está conjugado a una proteína portadora independientemente.

2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en donde el conjugado de Hib está presente en una dosis de sacárido más baja que la dosis de sacárido de cada uno de los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales.

3. La composición inmunogénica de la reivindicación 2, en donde los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales comprenden el sacárido capsular de *N. meningitidis* serogrupo C (MenC).

4. La composición inmunogénica de la reivindicación 2 ó 3, en donde los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales comprenden el sacárido capsular de *N. meningitidis* serogrupo Y (MenY).

5. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales comprenden el sacárido capsular de *N. meningitidis* serogrupo A (MenA).

6. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis de sacárido del conjugado de sacárido de Hib es de entre 1 y 5 microgramos, o 2 y 3 microgramos de sacárido.

7. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la dosis de sacárido de cada uno de los cuando menos dos conjugados de sacáridos adicionales es de 3 y 10 microgramos, o 4 y 7 microgramos de sacárido.

8. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se utiliza la misma proteína portadora en el conjugado de Hib y dos o más de los cuando menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales.

9. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sacárido de Hib se conjuga con una proteína portadora seleccionada a partir del grupo que consiste de TT.

10. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde los cuando menos dos sacáridos bacterianos adicionales se conjugan con una proteína portadora seleccionada a partir del grupo que consiste de TT.

11. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde MenC, cuando está presente, está cuando menos parcialmente O-acetilado, de tal manera que al menos el 30 por ciento de las unidades de repetición están O-acetiladas en al menos una posición.

12. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde MenY, cuando está presente, está al menos parcialmente O-acetilado, de tal manera que al menos el 20 por ciento de las unidades de repetición están

O-acetiladas en al menos una posición.

13. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual no contiene sales de aluminio.

14. La composición inmunogénica de cualquiera de las
5 reivindicaciones anteriores, la cual no tiene adyuvante.

15. Una vacuna, la cual comprende la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un kit de vacuna para su administración concomitante
10 o en secuencia, el cual comprende dos composiciones inmunogénicas multivalentes para conferir protección en un hospedero contra una enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, y *Haemophilus influenzae*, comprendiendo este kit un primer recipiente que comprende:

toxoide de tétanos (TT),

toxoide de difteria (DT), y

componentes de tosferina de células enteras o
acelulares;

15 y un segundo recipiente que comprende la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

17. El kit de vacuna de la reivindicación 16, en donde el primer recipiente comprende además antígeno superficial de hepatitis B, opcionalmente adsorbido sobre fosfato de aluminio.

20 18. El kit de vacuna de la reivindicación 16 ó 17, en donde el primero o segundo recipiente comprende además virus de polio inactivado (IPV).

19. Un proceso para fabricar la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, el cual comprende el
25 paso de mezclar un conjugado de sacárido de Hib con al menos

dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales, para formar una composición en donde el conjugado de Hib está presente en una dosis de sacárido más baja que la dosis de sacárido promedio de todos los al menos dos conjugados de sacáridos bacterianos adicionales.

10

15

20

25

GlaxoSmithKline
Biologicals S.A.

Bacteria

ATCC® Number: 53417™ [Order this item](#)

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1027 [ATCC 13077]

Isolation: Supplemental deposit of ATCC 13077 for patent purposes.

Depositor: Enzo Biochem, Inc.

History: ATCC <--Enzo Biochem, Inc.<--ATCC 13077

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried
ATCC medium260: Trypticase soy agar with defibrinated sheep blood

Growth Conditions: Temperature: 37.0°C
Duration: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: serogroup A

Comments: Clinical screening for *Neisseria gonorrhoeae* [18994]

Related Products: purified DNA: ATCC 53417D-5
18994: Lo A, Yang HL. Nucleotide sequence composition and method for detection of *Neisseria gonorrhoeae* and method for screening for a nucleotide sequence that is specific for a genetically distinct group. US Patent 4,900,659 dated Feb 13 1990

References:

Price: £354.00; €427.00 Exp. 07-136.744

Related Links ▶
[NCBI Entrez Search](#)
[Make a Deposit](#)
[Frequently Asked Questions](#)
[Material Transfer Agreement New!](#)
[Technical Support](#)
[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13077™ [Order this item](#) Price: £78.00; €88.00

Preceptrol® Culture

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1027 [NCTC 10025]

Isolation: Spinal fluid from patient with fatal meningitis

Depositor: SE Branham

History: ATCC <--SE Branham<--C. Miller 21

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

ATCC medium814: GC medium

Growth Conditions: **Temperature:** 37°C
Atmosphere: 5% CO₂

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: Serogroup A

Cross References: Nucleotide (GenBank) : AF205574 *Neisseria meningitidis* aspartate b-semialdehyde dehydrogenase gene, partial cds.

Type Strain: yes(type strain) [5588] [36887]

Comments: Suggested reference strain for serogroup A

Applications: Media testing

References: 5516: Int. Bull. Bacteriol. Nomencl. Taxon. 8: 1-15, 1958.
5588: Opinion 35. Conservation of the specific epithet meningitidis in the scientific name of the Meningococcus. Int. J. Syst. Bacteriol. 20: 13-14, 1970.

36887: Skerman VB, et al. Approved lists of bacterial names. Int. J. Syst. Bacteriol. 30: 225-420, 1980.
92428: Medical microbiology -- Culture media -- Part 2: Ready-to-use blood culture systems. Berlin, Germany:Deutsches Institut für Normung;DIN DIN 58942-2: 2004, 2004

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer](#)

[Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13098™



Price: £354.00; €427.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1992 [Mn116]

Isolation: Nasopharynx of carrier

Depositor: SE Branham

History: ATCC <--SE Branham<--C.P. Miller Mn 116

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: ATCC medium814; GC medium

Temperature: 37.0°C

Atmosphere: 5% CO2

Permits/Forms:

In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties:

Serogroup B

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	13093™	Order this Item	Price:	£354.00; €427.00
Organism:	Neisseria meningitidis (Albrecht and Ghon) Murray			Related Links ▶ NCBI Entrez Search Make a Deposit Frequently Asked Questions Material Transfer Agreement New! Technical Support Related Products
Designations:	M1776 [Burroughs 4324]			
Isolation:	Nasopharynx			
Depositor:	SE Branham			
History:	ATCC <--SE Branham<--Army Medical School strain Burroughs 4324			
<u>Biosafety Level:</u>	2			
Shipped:	freeze-dried			
Growth Conditions:	<u>ATCC medium</u> 814: GC medium			
	Temperature: 37.0°C			
	Atmosphere: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the <u>MTA</u> mentioned above, other <u>ATCC</u> and/or <u>regulatory permits</u> may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please <u>click here</u> for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	Serogroup B			

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13092™ [Order this Item](#) Price: £354.00; €427.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray [Related Links »](#)

Designations: M997 [S-3250-L] [NCBI Entrez Search](#)

Isolation: Spinal fluid [Make a Deposit](#)

Depositor: SE Branham [Frequently Asked Questions](#)

History: ATCC <--SE Branham<--Baltimore City Hlth. Dept. S-3250-L [Material Transfer Agreement New!](#)

Biosafety Level: 2 [Technical Support](#)

Shipped: freeze-dried [Related Products](#)

Growth Conditions: ATCC medium814: GC medium

Temperature: 37.0°C

Atmosphere: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: Serogroup B

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 13109™ [Order this item](#) Price: £354.00; €427.00

Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M1883 [AMC 6346]

Isolation: spinal fluid

Depositor: SE Branham

History: ATCC <<--SE Branham<<--Army Medical School AMC 6346

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: ATCC medium814: GC medium

Temperature: 37.0°C

Duration: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic Properties: serogroup C serogroup C

Related Links ▶

[NCBI Entrez Search](#)

[Make a Deposit](#)

[Frequently Asked Questions](#)

[Material Transfer](#)

[Agreement New!](#)

[Technical Support](#)

[Related Products](#)

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	13105™	Order this item	Price:	£354.00; €427.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray			Related Links ▶
Designations:	M2159 [52139]			NCBI Entrez Search
Depositor:	SE Branham			Make a Deposit
History:	ATCC <<--SE Branham<<--Thibault 52139			Frequently Asked Questions
<u>Biosafety Level:</u>	2			Material Transfer
Shipped:	freeze-dried			Agreement New!
Growth Conditions:	<u>ATCC medium</u> 814: GC medium			Technical Support
	Temperature: 37.0°C			Related Products
	Atmosphere: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	Serogroup C			

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number: 43744™ [Order this Item](#) Price: £309.00; €374.00Organism: *Neisseria meningitidis* (Albrecht and Ghon) Murray

Designations: M-1574 [199/W135]

Isolation: Blood - human
Illinois, United States

Depositor: NA Vedros

History: ATCC <--NA Vedros<--M. Bonhoff 199/W135

Biosafety Level: 2

Shipped: freeze-dried

Growth Conditions: ATCC medium814; GC mediumTemperature: 37.0°CAtmosphere: 5% CO2

Permits/Forms: In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.

Antigenic
Properties: Serogroup W-135

Related Links ▶[NCBI Entrez Search](#)[Make a Deposit](#)[Frequently Asked Questions](#)[Material Transfer](#)[Agreement New!](#)[Technical Support](#)[Related Products](#)[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	35559™	Order this item	Price:	£354.00; €427.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray			Related Links ▶
Designations:	M-603			NCBI Entrez Search
Depositor:	NA Vedros			Make a Deposit
History:	ATCC <--NA Vedros<--Walter Reed Army Hosp.			Frequently Asked Questions
<u>Biosafety Level:</u>	2			Material Transfer
Shipped:	freeze-dried			Agreement New!
Growth Conditions:	ATCC medium814: GC medium			Technical Support
	Temperature: 37.0°C			Related Products
	Duration: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the MTA mentioned above, other ATCC and/or regulatory permits may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	serogroup W-135 serogroup W-135			
Cross References:	Nucleotide (GenBank) : AJ247245 <i>Neisseria meningitidis</i> 16S rRNA gene, partial.			

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	35561™ Order this item	Price:	£309.00; €374.00
Organism:	<i>Neisseria meningitidis</i> (Albrecht and Ghon) Murray		Related Links ▶ NCBI Entrez Search Make a Deposit Frequently Asked Questions Material Transfer Agreement New! Technical Support Related Products
Designations:	M-112 [BO-6]		
Depositor:	NA Vedros		
History:	ATCC <--NA Vedros<--Walter Reed Army Hosp. BO-6		
<u>Biosafety Level:</u>	2		
Shipped:	freeze-dried		
	<u>ATCC medium</u> 814; GC medium		
Growth Conditions:	Temperature: 37.0°C Duration: 5% CO2		
Permits/Forms:	In addition to the <u>MTA</u> mentioned above, other <u>ATCC and/or regulatory permits</u> may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.		
Antigenic Properties:	serogroup Y serogroup Y		

[Return to Top](#)

Bacteria

ATCC® Number:	9795 TM	Order this Item	Price:	£284.00; €342.00
Organism:	<i>Haemophilus influenzae</i> (Lehmann and Neumann) Winslow et al.			Related Links ▶
Designations:	AMC 36-A-4 [641, NCTC 8467]			NCBI Entrez Search
Isolation:	spinal fluid of patient with meningitis			Make a Deposit
Depositor:	AMC - Walter Reed Army Medical Center			Frequently Asked Questions
History:	ATCC <--AMC - Walter Reed Army Medical Center<-- M. Pittman 641			Material Transfer Agreement New!
<u>Biosafety Level:</u>	2			Technical Support
Shipped:	freeze-dried			Related Products
Growth Conditions:	<u>ATCC medium 814</u> : GC medium			
	Temperature: 37.0°C			
	Duration: 5% CO2			
Permits/Forms:	In addition to the <u>MTA</u> mentioned above, other <u>ATCC and/or regulatory permits</u> may be required for the transfer of this ATCC material. Anyone purchasing ATCC material is ultimately responsible for obtaining the permits. Please click here for information regarding the specific requirements for shipment to your location.			
Antigenic Properties:	type b			
Comments:	Transport of hemin [6508]			
References:	6508: . . Curr. Microbiol. 9: 93-97, 1983.			

[Return to Top](#)