

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y C
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136747- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 16:11:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

E. S. D.

Re: P1.-GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "VACUNA DE CONJUGADOS DE SACÁRIDOS DE NEISSERIA MENINGITIDIS".-Clase A61K 39/095.- Expediente número 07-136.747.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 20 de Junio de 2012.
2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el Señor Examinador bajo los acápites de excepciones a la patentabilidad, Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso, claridad del capítulo reivindicatorio, claridad de la descripción y nivel inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. Modificaciones en el capítulo reivindicatorio

Inicialmente me permito señalar que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 16 reivindicaciones cuyo sustento en la descripción y el capítulo reivindicatorio presentado originalmente se analiza a continuación:

- La nueva reivindicación 1 incorpora las características definidas en las reivindicaciones 1, 2, 9, 10 y 18 presentadas originalmente;
- Las nuevas reivindicaciones 2, 3, 4 y 5 corresponden a las reivindicaciones 3 a 6 originalmente presentadas, respectivamente, en las cuales únicamente se ha especificado que la proteína portadora es toxoide de tétanos;

- La nueva reivindicación 6 encuentra pleno sustento en las reivindicaciones 7, 8, 9, 11, 12, 13 y 14 presentadas originalmente;
- La nueva reivindicación 7 corresponde a la reivindicación 10 presentada originalmente, en la cual únicamente se ha especificado que el primero y segundo grupos químicos corresponden a un grupo carboxilo y un grupo amino, respectivamente;
- Las nuevas reivindicaciones 8 a 12 corresponden a las reivindicaciones 15 a 19 presentadas originalmente, en las cuales únicamente se ha especificado que la proteína portadora es toxoide de tétanos;
- La nueva reivindicación 13 corresponde básicamente a la reivindicación 22 presentada originalmente, en la cual se ha establecido adicionalmente que la razón de Hib a proteína portadora en el conjugado sacárido capsular de Hib es entre 1:5 y 5:1 (p/p), lo cual encuentra pleno sustento en, por ejemplo, la página 17 de la descripción; y,
- Las nuevas reivindicaciones 14, 15 y 16 corresponden a las reivindicaciones 24, 25 y 26 presentadas originalmente.

Visto lo anterior me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4. **Excepción a la patentabilidad**

El señor Examinador objetó las reivindicaciones 27 y 28 aduciendo que no son patentables en virtud del Artículo 20 de la Decisión 486 de 2000.

Atendiendo a lo anterior el solicitante ha decidido eliminar las reivindicaciones 27 y 28 originalmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción presentada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso**

El señor Examinador objetó la reivindicación 29 aduciendo que no es patentable en virtud de los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000.

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que el solicitante ha decidido eliminar la reivindicación 29 originalmente presentada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

6. **Claridad del capítulo reivindicatorio**

El señor Examinador ha objetado la claridad del capítulo reivindicatorio con base en los siguientes argumentos:

- ***"La reivindicación 1 no es clara porque no establece claramente si los sacáridos capsulares se conjugan de manera independiente a la proteína portadora o si todos los sacáridos se encuentran conjugados a la misma proteína, lo que puede causar confusión. Se sugiere modificar la reivindicación para establecer que los sacáridos se encuentran conjugados de manera independiente al toxoide tetánico de acuerdo a lo soportado en la descripción"***

Atendiendo a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 1 ha sido modificada de tal manera que ahora se especifica que el toxoide de tétanos es la proteína portadora para cada sacárido capsular, lo cual encuentra plenos sustento en, por ejemplo, las reivindicaciones 9 y 10 presentadas originalmente.

- ***"La reivindicación 1 no es concisa porque no establece de forma inequívoca cuáles son los componentes (caracterizando también la proteína portadora y el enlazante) de la composición inmunogénica y la proporción de cada uno de estos dentro de la misma"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que en la reivindicación se ha establecido que el enlazante es un enlazante bifuncional, lo cual encuentra pleno sustento en, por ejemplo, la reivindicación 18 presentada originalmente.

- ***"El término, cuando menos, en las reivindicaciones 1, 2, 7, 9, 16, 19, 21, 23 no es preciso y no permite determinar el alcance de la misma. Se sugiere eliminarlo del capítulo reivindicatorio"***

Atendiendo a lo anterior el solicitante ha decidido reemplazar a lo largo de todo el capítulo reivindicatorio la expresión '*cuando menos dos*', por la expresión '*dos, tres ó cuatro*', lo cual encuentra pleno sustento en la página 16 (líneas 16 y 17) de la descripción.

- ***"las reivindicaciones 7-11 no son claras, ni concisas, ni se encuentran soportadas en la descripción, porque reclaman una composición de componentes indeterminados, en proporciones indeterminadas y adicionalmente la descripción solo soporta composiciones que contienen sacáridos capsulares de Hib y/o N. meningitis (serogrupos A, C, Y y W) conjugados a TT directamente o a través de un enlazante"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 7 presentada originalmente (la cual corresponde a la nueva reivindicación 6) ha sido restringida de manera tal que ahora se encuentra dirigida a proteger una composición inmunogénica, la cual comprende dos, tres o cuatro sacáridos diferentes seleccionados del grupo conformado por sacárido capsular del serogrupo A de N. meningitidis (MenA), sacárido capsular del serogrupo C de N. meningitidis (MenC), sacárido capsular del serogrupo Y de N. meningitidis (MenY), sacárido capsular de serogrupo W de N. meningitidis (MenW), conjugados por separado con el mismo tipo de proteína portadora que es toxoide de tétanos, en donde uno o más sacáridos se conjuga(n) con la proteína portadora por medio de un grupo carboxilo sobre la proteína portadora, y uno o más sacáridos se conjugan con la proteína portadora por medio de un grupo amino sobre la proteína portadora.

Dicha nueva reivindicación 6 describe exactamente los conjugados empleados en los ejemplos 7 y 8, donde los conjugados son hechos mediante el proceso de los ejemplos 1 y 1a de la descripción, toda vez que el ejemplo 1 emplea conjugación de CDAP directa en la cual el sacárido enlaza a un grupo amino sobre la proteína, mientras que el ejemplo 1a introduce un grupo amino dentro del sacárido, el cual a su vez está enlazado a un grupo carboxílico sobre la proteína empleando la reacción de entrecruzamiento EDAC.

Finalmente y como consecuencia de lo anterior, me permito señalar que las reivindicaciones 8, 9 y 11 presentadas originalmente han sido eliminadas.

- ***"Las reivindicaciones 12 y 13 no se encuentran soportadas en la descripción, porque todas las composiciones de la composición"***

contienen sacáridos capsulares de N. Meningitidis conjugados de manera independiente con TT"

En respuesta a lo anterior me permito señalar que las reivindicaciones 12 y 13 presentadas originalmente han sido eliminadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"La reivindicación 16 no es concisa porque no establece de forma inequívoca cuál es la proteína portadora. la descripción solo soporta composiciones en las que la proteína portadora es TT"***

Atendiendo a lo anterior el solicitante ha decidido especificar en la reivindicación 16 presentada originalmente (la cual corresponde a la nueva reivindicación 9) que la proteína portadora es toxoide de tétanos.

- ***"La reivindicación 18 contiene la abreviación como CDAP la cual debe ser reemplazada por el término completo sin abreviar"***

Frente a éste particular me permito señalar que en la reivindicación 18 presentada originalmente (la cual corresponde a la nueva reivindicación 11) se ha incluido la frase 1-ciano-4-dimetilaminopiridina tetrafluoroborato, toda vez que corresponde al nombre químico de CDAP.

- ***"La reivindicación 21 no es precisa porque reclama una multiplicidad de tamaños de los sacáridos de los serogrupos MenW135, MenY, MenC y MenA. Se sugiere establecer un solo rango de acuerdo a lo soportado en la descripción en el cual se evidencien los efectos mejorados de la composición"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 21 presentada originalmente ha sido eliminada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"La reivindicación 22 no es concisa porque no establece claramente la proporción o rango de proporciones del sacárido capsular de H. influenzae b, ni tampoco identifica la proteína portadora. Se sugiere al solicitante modificar la reivindicación estableciendo de forma precisa la proporción del sacárido capsular de H. influenzae b e identificando la proteína portadora, de acuerdo a lo soportado en la descripción"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 22 presentada originalmente (la cual corresponde a la nueva reivindicación 13) ha sido modificada para especificar las proporciones del sacárido y del toxoide de tétanos en el conjugado de Hib, lo cual encuentra pleno sustento en, por ejemplo, las páginas 95 y 96 de la descripción. Aparte de lo anterior, considero de gran importancia señalar que la naturaleza de los sacáridos adicionales ya se encuentra especificada como resultado de la dependencia de dicha nueva reivindicación 13 con la reivindicación 1, en la cual se especifica que los conjugados son A, C, W o Y de N. meningitidis, y están conjugados al toxoide de tétanos.

- ***"La reivindicación 22 no se encuentra soportada en la descripción porque la descripción solo soporta composiciones en las cuales la proteína portadora que se conjuga a los sacáridos capsulares de H. influenzae es TT"***

Frente a este particular me permito señalar que en la reivindicación 22 presentada originalmente (la cual corresponde a la nueva reivindicación 13) se ha especificado que la proteína portadora es toxoide de tétanos.

- ***"Las reivindicaciones 8 y 11 no son concisas porque no establecen de forma inequívoca los componentes de la composición y las proporciones de los mismos, adicionalmente la descripción solo soporta composiciones que contienen conjugados de sacáridos capsulares de Hib y/o sacáridos capsulares de H. influenzae conjugados independientemente a TT"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que las reivindicaciones 8 y 11 presentadas originalmente han sido eliminadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"La reivindicación 10 no es clara, ni concisa porque no establece claramente cuales son los grupos químicos y adicionalmente una composición se debe caracterizar por sus componentes y no por los receptores a los cuales se une alguno de sus componentes o la forma como lo hacen"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar que la reivindicación 10 presentada originalmente (la cual corresponde a la nueva reivindicación 7) ha sido modificada para establecer que el primer grupo químico es un grupo carboxilo;

mientras que el segundo grupo químico es un grupo amino. Adicionalmente considero de gran importancia destacar que dicha nueva reivindicación 7 es dependiente de la nueva reivindicación 6, en la cual se establecen características técnicas adicionales de las composiciones allí reveladas.

- ***"La reivindicación 8 no es concisa y no es posible establecer el alcance de la misma, porque reclama una composición de componentes indeterminados. // La reivindicación 8 y sus dependientes no se encuentran soportadas en la descripción porque la descripción solo soporta composiciones que contienen los serogrupos meningocócicos A, C, W-135 e Y, conjugados independientemente con toxoide de tétanos y que pueden adicionalmente contener conjugados de sacáridos capsulares de Hib y TT"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar una vez más ante ese Despacho que la reivindicación 8 presentada originalmente ha sido eliminada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"La reivindicación 8 no es concisa porque no establece que tipo de sacárido está incluido en la composición es decir no establece que se trata de un sacárido capsular"***

En respuesta a lo anterior me permito señalar una vez más ante ese Despacho que la reivindicación 8 presentada originalmente ha sido eliminada, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

- ***"El capítulo reivindicatorio comparte materia con las reivindicaciones de las solicitudes radicadas con los números 07-136.744 y 07-136.726, por lo tanto se sugiere al solicitante hacer las modificaciones necesarias en cada una de estas solicitudes de tal manera que las reivindicaciones no compartan el mismo alcance o desistir de aquella(s) solicitud(es) que considere"***

Frente a este particular me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, tal y como ha sido modificado, no se solapa con el alcance de las otras solicitudes de patente señaladas por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

Visto lo anterior me permito manifestar que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud.

7. **Claridad de la descripción**

De acuerdo con el señor Examinador, la descripción de la solicitud carece de claridad en vista de lo siguiente:

- ***"La descripción no es clara porque contiene varios nombre de marca para los cuales no se establece su descripción genérica, lo que no permite interpretar con claridad los ejemplos presentados, se requiere al solicitante para que acompañe el nombre comercial de dichos productos con su descripción genérica, es decir para que establezca con claridad los componentes de las composiciones inmunogénicas denominadas como Mencevax ACWY, Meningitec, Infarix (hexa y penta) y Menjugate, incluyendo para las mismas la identificación de la proteína portadora y la proporción entre el sacárido y la proteína en dichas formulaciones, de tal manera que sea posible realizar una comparación adecuada"***

En respuesta a lo anterior inicialmente me permito señalar que las definiciones para los términos Meningitec, Menjugate, Hiberix y Tritanrix se encuentran mencionadas en los siguientes apartes de la descripción de la solicitud:

Meningitec: Páginas 63 y 64 de la descripción, donde se define que cada dosis de meningitec contiene 10 microgramos del oligosacárido del serogrupo meningocócico C conjugado con 15 microgramos de CRM197.

Menjugate: Página 77 de la descripción, donde se define que Menjugate contiene 10 microgramos de los oligosacáridos MenC conjugados con 12.5 a 25 microgramos de CRM197 por dosis.

Hiberix: Página 74 de la descripción, donde se define que Hiberix comprende 10 microgramos de PRP conjugado con toxoide de tétanos.

Tritanrix-HepB: Página 73 de la descripción, donde se define que Tritanrix HepB contiene no menos de 30 Unidades Internacionales (IU) de toxoide de difteria, no menos de 60 Unidades Internacionales de toxoide de tétanos, nos

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

menos de 4 Unidades Internacionales *Bordetella pertussis* muertas, y 10 microgramos de antígeno superficial de hepatitis B recombinante.

De otro lado, con respecto a los términos Mencevax ACWY, Infanrix penta e Infanrix hexa, atentamente me permito presentar las siguientes definiciones:

Mencevax ACWY: Comprende 50 microgramos de cada polisacárido no conjugado de MenA, MenC, MenW y MenY.

Infanrix Penta: Comprende no menos de 30 Unidades Internacionales (IU) de toxoide de difteria, no menos de 40 IU de toxoide de tétanos, 25 microgramos de toxoide Pertussis, 25 microgramos de hemaglutinina filamentosa, 8 microgramos de pertactina, 40 unidades de antígeno D del virus de polio tipo 1, 8 unidades de antígeno D del virus de polio tipo 2 y 32 unidades de antígeno D del virus de polio tipo 3.

Infanrix Hexa: Comprende no menos de 30 Unidades Internacionales (IU) de toxoide de difteria, no menos de 40 IU de toxoide de tétanos, 25 microgramos de toxoide Pertussis, 25 microgramos de hemaglutinina filamentosa, 8 microgramos de pertactina, 40 unidades de antígeno D del virus de polio tipo 1, 8 unidades de antígeno D del virus de polio tipo 2, 32 unidades de antígeno D del virus de polio tipo 3 y 10 microgramos de polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado a 20-40 microgramos de toxoide de tétanos.

- ***"Los ejemplos presentados en la descripción no establecen de manera inequívoca los componentes de la composición y las proporciones de cada uno de estos, tampoco establecen el grado de dimensionamiento o tamaño promedio de cada uno de los sacáridos y la proporción sacárido:proteína lo que no permite que sean totalmente reproducibles"***

En respuesta a lo anterior me permito manifestar que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador, los ejemplos mencionados en la descripción de la solicitud en cuestión permiten que la persona medianamente versada en la materia reproduzca las composiciones reveladas en la presente invención y por ende obtenga los resultados técnicos demostrados a partir de los resultados de las pruebas experimentales llevadas a cabo por el solicitante, las cuales son descritas en los ejemplos 8 y 9 de la invención.

En este sentido, atentamente me permito solicitar al señor Examinador la reconsideración de las objeciones realizadas a éste respecto.

8. Nivel inventivo de la solicitud

Finalmente, el señor Examinador ha objetado el nivel inventivo de la solicitud de patente en cuestión con base en las enseñanzas de los siguientes documentos:

(D1) → WO 2004/103400

(D2) → WO 03/007985

(D3) → WO 2002/000249

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que las composiciones reveladas en la reivindicación 1 de la presente invención difieren de aquella divulgadas en D1 porque comprenden al menos un sacárido conjugado con la proteína portadora a través de un enlazante y al menos un sacárido diferente conjugado directamente con la proteína portadora, mientras que las composiciones de la reivindicación 7 difieren de D1 porque uno o más sacáridos se conjugan con la proteína portadora por medio de un primer tipo de grupo químico sobre la proteína portadora, y uno o más sacáridos se conjugan con la proteína portadora por medio de un segundo tipo de grupo químico sobre la proteína portadora. Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador el documento D2 enseña que los sacáridos capsulares de *N. meningitidis* se pueden conjugar con proteínas portadoras como la CRM₁₉₇ o TT, entre otras para mejorar su inmunogenicidad en vacunas pediátricas, y establece que los sacáridos pueden ser activados antes de la conjugación y que la activación comprende por ejemplo agentes cianilantes como CDAP.

De otro lado, de acuerdo con el señor Examinador la diferencia entre las composiciones de la reivindicación 22 y aquellas divulgadas en el documento D2 consiste en que el sacárido capsular de Hib está conjugado a una proteína portadora. Sin embargo, de acuerdo con el señor Examinador el documento D3 divulga una vacuna multivalente que comprende un polisacárido de Hib conjugado a una proteína transportadora, así como sacáridos de MenC y MenY conjugados a una proteína transportadora, razón por la cual la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría las características de D3 en las composiciones de D2 para llegar de manera evidente al objeto de la reivindicación 22 de la presente solicitud.

Finalmente, el señor examinador asevera que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría la característica de D2 (de acuerdo con

la cual los sacáridos pueden estar conjugados a la proteína portadora directamente o a través de un enlazante) a las composiciones del kit D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 25 de la presente invención.

En vista de lo anterior y con el ánimo de demostrar ante ese Despacho el inequívoco carácter inventivo de la solicitud de patente en cuestión frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, atentamente me permito presentar las siguientes consideraciones técnicas:

(a) La nueva reivindicación 1 de la solicitud de patente en cuestión se encuentra dirigida a proteger lo siguiente:

"1. Una composición inmunogénica, la cual comprende dos, tres o cuatro sacáridos capsulares de N. meningitidis diferentes, en donde uno o más se seleccionan a partir de un primer grupo que consiste en MenA, MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan a través de un enlazante bifuncional con una proteína portadora, y uno o más sacáridos diferentes se seleccionan a partir de un segundo grupo que consiste en MenA, MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan directamente con proteína(s) portadora(s), donde cada sacárido capsular de N. Meningitidis está conjugado a toxoide de tétanos (TT) y donde cada sacárido capsular de N. meningitidis está conjugado separadamente a una proteína portadora separada."

(b) En efecto, la presente invención está basada en el principio de que para la conjugación de antígenos de sacáridos débiles debe emplearse un enlazante con el objetivo de mejorar su inmunogenicidad, mientras que los antígenos de sacáridos fuertes deben ser conjugados directamente.

Ahora bien, para el caso en cuestión el solicitante ha identificado a MenA como el antígeno de sacárido más débil y a MenC como el segundo antígeno de sacárido más débil, razón por la cual en la nueva reivindicación 1 se especifica que uno o más de los antígenos débiles (MenA y MenC) son conjugados mediante un enlazante, mientras que los antígenos fuertes (MenC, MenW y MenY) deben ser conjugados directamente. En éste punto resulta de gran importancia resaltar que MenC se mantiene en ambos grupos debido a que en el Ejemplo 8 de la presente invención MenA es conjugado a través de un enlazante mientras que menC es conjugado directamente, pero en el Ejemplo 9 de la presente invención MenC también actúa como un antígeno débil y por lo tanto también es enlazado mediante un enlazante. Lo anterior

representa importantes beneficios debido al balance de la respuesta inmune que puede lograrse en ambos escenarios.

(c) De manera específica me permito señalar que en el Ejemplo 8 revelado en la descripción de la solicitud de patente en cuestión, el efecto de conjugar MenA por medio de un enlazante es investigado utilizando una serie de pruebas clínicas, cuyos resultados son mostrados en la Tabla 12 de la descripción y demuestran que la adición del enlazante AH en F1 tiene un efecto favorable sobre MenA en el contexto de una vacuna de combinación que contiene los conjugados de MenA, MenC, MenW y MenY. En efecto, el porcentaje de respondientes a SBA aumenta de 66,7% a 90,9% con la introducción del enlazante, lo cual a su vez también se refleja en mayores valores SBA GTM (4335 aumenta a 9805) y en las lecturas de ELISA GMC (donde de 5,46 aumenta hasta 20,38). Sin embargo, las respuestas contra MenC, MenW y MenY se mantienen similares en F1 y F4, demostrando que los demás conjugados no son afectados adversamente por el cambio en el conjugado de MenA.

Por su parte, a través del Ejemplo 9 se investigó el efecto de conjugar MenA y MenC mediante un enlazante, al mismo tiempo que la conjugación de MenW y MenY se realiza directamente. Los resultados de las pruebas realizadas demostraron que la respuesta a MenA es similar a la respuesta lograda en el Ejemplo 8, y que la respuesta inmune a MenC es mejorada con la adición del enlazante a dicho conjugado, toda vez que el porcentaje de respondientes aumentó hasta 95,8% para F3 en comparación con 69,6% para F1 en el Ejemplo 8. Por su parte, la respuesta inmune contra los antígenos fuertes MenW y menY no se ve afectada adversamente durante las pruebas clínicas realizadas.

(d) Ahora bien, en efecto los documentos D1 y D2 pueden ser considerados como el estado de la técnica más cercano debido a que ambos divulgan composiciones inmunogénicas que comprenden combinaciones de MenA, MenC, MenW y/o MenY, los cuales son conjugados mediante un enlazante a una proteína portadora. Sin embargo, es claro que ninguna de tales anterioridades divulga una combinación de conjugados en donde algunos son conjugados mediante un enlazante a la proteína portadora y otros son conjugados directamente a la proteína portadora (Lo anterior es evidente al tener en cuenta que en los ejemplos enseñados en los documentos D1 y D2 se emplean procesos de conjugación muy similares para cada uno de los

conjugados MenA, MenC, MenW y MenY (páginas 21 a 25 de D1 y páginas 15 a 18 de D2).

Pese a lo anterior, el señor Examinador asevera que en la página 12 (líneas 3 a 9) de D1 se indica que la conjugación directa podría ser una alternativa de conjugación, desconociendo que dicho párrafo en D1 se refiere a la posibilidad de que todos las conjugaciones se lleven a cabo empleando dicho proceso alternativo, pero de ninguna manera sugiere que algunos procesos de conjugación sean realizados empleando un enlazante y otros procesos de conjugación a la proteína portadora se realicen directamente. Así mismo, en D1 no se enseña y tampoco se sugiere cuáles conjugados meningocócicos deben ser conjugados empleando un enlazante y cuáles deben ser conjugados directamente. Contrario a esto, me permito señalar una vez más ante ese Despacho que en la reivindicación 1 de la solicitud en cuestión se especifica que MenA debe ser conjugado empleando un enlazante, MenW y MenY deben ser conjugados directamente, mientras que menC puede ser conjugado directamente o a través de un enlazante.

Por su parte, el señor Examinador también afirma que en la página 4 del documento D2 se establece que la conjugación puede ser directa empleando conjugación CDAP. Sin embargo, a partir de la atenta lectura de dicha anterioridad es claro que allí no se enseña o se sugiere una composición en la que se empleen procesos diferentes para obtener conjugados diferentes, y por lo tanto tampoco hay alguna indicación o sugerencia de que la conjugación mediante un enlazante deba emplearse para MenA, la conjugación directa deba emplearse para MenW y MenY, mientras que MenC pueda conjugarse indistintamente por ambos métodos.

(e) En relación con lo planteado en el punto anterior, considero de gran importancia señalar que la selección de diferentes métodos de conjugación para antígenos diferentes no habría sido evidente para la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 debido a que en ambas anterioridades es clara la indicación de emplear el mismo método de conjugación para todos los conjugados, y por lo tanto no se hace alusión a que una variación en el proceso de conjugación podría implicar importantes ventajas en el balance inmunogénico de la composición combinada.

(f) Con base en lo anterior, considero de gran importancia resaltar ante ese Despacho que, contrario a lo afirmado por el señor Examinador en su Concepto Técnico, las composiciones inmunogénicas reveladas en la solicitud

de patente en cuestión de ninguna manera corresponden a una simple alternativa de las composiciones inmunogénicas conocidas en el arte previo, pues contrario a esto, el solicitante ha demostrado mediante las pruebas experimentales reveladas en los Ejemplos 8 y 9 de la descripción que el empleo de procesos de conjugación específicos para cada conjugado dentro de una mezcla de conjugados de N. Meningitidis permite lograr de manera sorprendente una respuesta inmune con mayor balance entre los conjugados meningocócicos individuales.

(g) De otro lado, con respecto a la **reivindicación 7** de la solicitud de patente en cuestión (**la cual corresponde a la nueva reivindicación 6**), atentamente me permito señalar que si bien los documentos D1 y D2 pueden en efecto ser tomados como el arte previo más cercano debido a que ambas anterioridades divulgan una vacuna de combinación que comprende MenA, MenC, MenW y MenY conjugados a toxina de difteria o CRM197, atentamente me permito señalar una vez más ante ese Despacho que D1 y D2 no revelan reacciones de conjugación diferentes para sacáridos diferentes, dando lugar a que la proteína portadora sea enlazada al sacárido mediante un grupo químico diferente.

En efecto, D1 enseña el uso de la misma derivatización del sacárido con ácido adípico, seguido por conjugación con EDAC (tal y como se describe en el ejemplo 5 de dicha anterioridad), razón por la cual es claro que las enseñanzas de D1 dan lugar a realizar el enlace empleando un grupo carboxilo sobre la proteína portadora para todos los conjugados en la composición. De manera similar, en el documento D2 se emplea el mismo proceso de conjugación para todos los conjugados, lo cual le indica a la persona medianamente versada en la materia que siempre un grupo amino sobre la proteína portadora es el enlace con el sacárido. Adicionalmente, tal y como ya fue mencionado en el presente memorial, es absolutamente claro que en dicha anterioridad no se enseña o se sugiere que procesos de conjugación diferentes puedan emplearse para conjugados diferentes en una composición inmunogénica.

(h) En este punto considero de gran importancia resaltar nuevamente ante ese Despacho que el problema técnico resuelto mediante la solicitud de patente en cuestión es la obtención de una vacuna de combinación que emplee la misma proteína portadora para cada conjugado, pero en donde la supresión inmune del portador sea reducida.

Ahora bien, la solución proporcionada mediante la nueva reivindicación 6 de la presente invención consiste en el empleo de una química de conjugación distinta para los diferentes conjugados que hacen parte de la vacuna de combinación, de manera tal que la proteína portadora se presenta diferencialmente al sistema inmune. Debido a lo anterior, la proteína portadora no desencadena una supresión inmune, dando lugar entonces a la posibilidad de emplear grandes combinaciones de conjugados con la misma proteína portadora, hecho que resulta de mayor importancia técnica al tener en cuenta que existe un número muy restringido de proteínas que han sido identificadas como excelentes proteínas portadoras y por lo tanto ahora resulta posible desarrollar vacunación en contra de varias cepas bacteriales.

El efecto técnico logrado mediante las composiciones de la nueva reivindicación 6 se demuestra a partir de los Ejemplos 8 y 9 revelados en la descripción de la solicitud, toda vez que en tales ejemplos se emplean conjugados de MenA (y MenC para el ejemplo 9) en los cuales un polisacárido enlazado a ADH es acoplado a un grupo COOH sobre la proteína portadora empleando EDAC. Sin embargo, tales composiciones multivalentes también contienen conjugados MenY y MenW en los cuales se empleó CDAP para acoplar los polisacáridos a un grupo amino sobre la proteína portadora. Ahora bien, tal y como ya se mencionó previamente en el presente escrito, el solicitante logró resultados técnicos sorprendentes (SBA y ELISA) con las pruebas experimentales descritas en dichos Ejemplos 8 y 9 de la descripción, esto es, con las formulaciones que contienen conjugados obtenidos mediante ambos métodos (ejemplos 8 y 9).

(i) Así mismo, me permito reiterar que la selección de diferentes métodos de conjugación para antígenos diferentes no habría sido evidente para la persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 debido a que en ambas anterioridades es clara la indicación de emplear el mismo método de conjugación para todos los conjugados.

(j) Finalmente, considero de gran importancia resaltar que las nuevas reivindicaciones 13, 15 y 16 (correspondientes a las reivindicaciones 22, 25 y 26 presentadas originalmente) son dependientes de las reivindicaciones dependientes y resultan ser inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3 debido a que el documento D3 tampoco enseña o sugiere que el empleo de procesos de conjugación específicos para cada conjugado dentro de una mezcla de conjugados de N. Meningitidis permite

lograr de manera sorprendente una respuesta inmune con mayor balance entre los conjugados meningocócicos individuales, así como tampoco enseña o sugiere que una vacuna de combinación que emplee la misma proteína portadora para cada conjugado, pero en donde la supresión inmune del portador sea reducida gracias al empleo de una química de conjugación distinta para los diferentes conjugados que hacen parte de la vacuna de combinación.

Visto lo anterior, atentamente me permito manifestar ante ese Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a la combinación de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

9. **Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión, y de conformidad con los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso e inventivo de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del estado de la técnica anterior, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

10. Anexo al presente memorial me permito presentar:

(i) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto por 16 reivindicaciones y que reemplaza al documento presentado originalmente; y

(ii) Recibos número 12-0082763, 12-0082764 y 12-82765, expedidos por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acreditan el pago de las reivindicaciones 11 a 16.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

11. 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 LLORED 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: 1039690713 y tarjeta profesional de abogado No. 53215 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. 05 SET. 2012

ALICIA LLORED RICAURTE
C. EIRNÓ. D. 39-696-713 de Usadben



Jenny Natividad
Morales Estrada
C.C. 1.015.227.013
Voz 30.

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica, la cual comprende dos, tres o cuatro sacáridos capsulares de *N. meningitidis* diferentes, en
5 donde uno o más se seleccionan a partir de un primer grupo que consiste en MenA y MenC, los cuales se conjugan a través de un enlazante bifuncional con una proteína portadora, y uno o más sacáridos diferentes se seleccionan a partir de un segundo grupo que consiste en MenC, MenY, y MenW, los cuales se conjugan
10 directamente con proteína(s) portadora(s), donde cada sacárido capsular de *N. Meningitidis* está conjugado a toxoide de tétanos (TT) y donde cada sacárido capsular de *N. meningitidis* está conjugado separadamente a una proteína portadora separada.

2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, la cual comprende el sacárido capsular MenA conjugado a través de un enlazante con una proteína portadora de toxoide de tétanos, y el sacárido capsular MenC directamente conjugado con una proteína portadora de toxoide de tétanos.

3. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, la cual comprende el sacárido capsular MenC conjugado a través de un enlazante con una proteína portadora de toxoide de tétanos, y el sacárido capsular MenY conjugado directamente con una proteína portadora de toxoide de tétanos.

4. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, la cual comprende los sacáridos capsulares MenA y MenC conjugados a través de un enlazante con proteína(s) portadora(s) de toxoide de tétanos, y los sacáridos capsulares MenY y MenW conjugados directamente con proteína(s) portadora(s) de toxoide de tétanos.

5. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, la cual comprende el sacárido capsular MenA conjugado a través de un enlazante con una proteína portadora de toxoide de tétanos, y los

sacáridos capsulares MenC, MenY, y MenW conjugados directamente con proteína(s) portadora(s) de toxoide de tétanos.

6. Una composición inmunogénica, la cual comprende dos, tres o cuatro sacáridos diferentes seleccionados del grupo conformado por sacárido capsular del serogrupo A de *N. meningitidis* (MenA), sacárido capsular del serogrupo C de *N. meningitidis* (MenC), sacárido capsular del serogrupo Y de *N. meningitidis* (MenY), sacárido capsular de serogrupo W de *N. meningitidis* (MenW), conjugados por separado con el mismo tipo de proteína portadora que es toxoide de tétanos, en donde uno o más sacáridos se conjuga(n) con la proteína portadora por medio de un grupo carboxilo sobre la proteína portadora, y uno o más sacáridos se conjugan con la proteína portadora por medio de un grupo amino sobre la proteína portadora.

7. Una composición inmunogénica de la reivindicación 6, en donde el grupo carboxilo y el grupo amino sobre la proteína portadora, están presentes sobre epítomos separados de células-B y/o de células-T sobre la proteína portadora.

8. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde cada sacárido capsular de *N. meningitidis* se conjuga por separado con una proteína portadora separada de toxoide de tétanos.

9. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde uno, dos, o tres conjugados de sacáridos capsulares de *N. meningitidis*, se conjugan directamente con una proteína portadora de toxoide de tétanos.

10. La composición inmunogénica de la reivindicación 9, en donde MenW y/o MenY, MenW y/o MenC, MenY y/o MenC, o MenW y MenC y MenY, se conjugan directamente con una proteína portadora de toxoide de tétanos.

11. La composición inmunogénica de la reivindicación 9 ó 10,

en donde uno, dos, o tres conjugados de sacárido de *N. meningitidis* se conjugan directamente mediante la química de 1-ciano-4-dimetilaminopiridina tetrafluoroborato (CDAP).

5 12. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde uno, dos, o tres sacáridos capsulares de *N. meningitidis*, se conjugan con la proteína portadora de toxoide de tétanos por medio de un enlazante bifuncional.

10 13. La composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, la cual comprende además un sacárido capsular de *H. influenzae* b (Hib) conjugado con una proteína portadora de toxoide de tétanos, donde la razón de Hib a proteína portadora en el conjugado sacárido capsular de Hib es entre 1:5 y 5:1 (p/p).

14. Una vacuna que comprende la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un kit de vacuna para su administración concomitante 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*, *Haemophilus influenzae*, y *Neisseria meningitidis*, comprendiendo este kit un primer recipiente que comprende:

toxoides de tétanos (TT),

toxoides de difteria (DT), y

componentes de tosferina de células enteras o acelulares,

y un segundo recipiente que comprende:

la composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

16. Un proceso para la elaboración de la vacuna de la reivindicación 14, el cual comprende el paso de mezclar la

composición inmunogénica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0082765

Bogotá D.C., Agosto 13 de 2012 - 16:59:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455215611	13/08/2012	16.733.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136747- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 16:11:08 Dep. 2020 DIR.NUEVÁSCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 13 de 2012 - 16:59:49

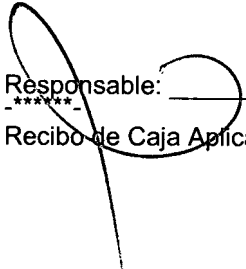
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0082763
		Bogotá D.C., Agosto 13 de 2012 - 16:59:09

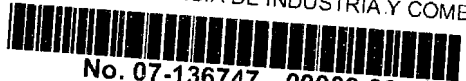
RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.		NI 830.022.145			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455215611	13/08/2012	16.733.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00
=====				

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-136747- -00006-0000
Fecha: 2012-09-13 16:11:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0082764

Bogotá D.C., Agosto 13 de 2012 - 16:59:09

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455215611	13/08/2012	16.733.000.00

*** Conceptos Pagados ***

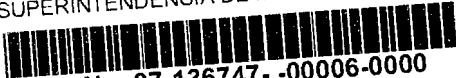
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-136747- -00006-0000

Fecha: 2012-09-13 16:11:08 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 13 de 2012 - 16:59:49