

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
 Bogotá, D.C.,

Abogada ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	09-23294	
	Trámite	011	
	Evento	378	
	Actuación	519	E12146
	Oficio		
	Folios	006	

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☐	Cap. I ☐	Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/EP2007/059391
 Fecha de Presentación Internacional 07 Septiembre 2007

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

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 54 a 172	06/Marzo/2009
Reivindicaciones:	Folios 173 a 190	06/Marzo/2009
	Folios 197 a 201	20/Marzo/2009
Dibujos:	Folios 191 a 193	06/Marzo/2009
Prioridad:	GB 0617602.8	07/Septiembre/2006
	GB 0625593.9	21/Diciembre/2006

2. Análisis de la Prioridad

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

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Método para la elaboración de una vacuna de combinación para proteger contra polio" (modificado en el folio 207).

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar vacunas para proteger contra polio y en particular vacunas de combinación para proteger contra las enfermedades de polio, difteria, tétanos y tosferina, que permitan proporcionar más dosis de vacunas de poliovirus inactivado para los individuos que lo necesiten.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona diferentes vacunas de poliovirus inactivado de dosis reducida, que pueden tener solamente

componentes de poliovirus inactivado, o componentes de poliovirus inactivado combinado con otros antígenos.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 39/13, 39/00

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 9, 10 y 11 no son claras porque el uso de expresiones dentro de paréntesis no permite diferenciar si estas se refieren a características técnicas esenciales o sólo a aclaraciones. En el caso de la reivindicación 1 se sugiere escribirla de tal forma que se refiera con precisión a un método para la elaboración de una vacuna combinada. En el caso de las reivindicaciones 9, 10 y 11 se sugiere eliminar los paréntesis.

La reivindicación 1 no es clara porque reclama un método para la elaboración de una vacuna, pero no se encuentra adecuadamente caracterizado puesto que no se definen las condiciones específicas en que debe realizarse, ni tampoco la concentración de cada uno de los componentes de la formulación. Se sugiere al solicitante definir la invención de acuerdo con las características esenciales del procedimiento que se encuentran debidamente sustentadas en la descripción.

Las expresiones "opcionalmente", "por ejemplo", "de alrededor", empleadas en las reivindicaciones 1, 3, 6 y 10 a 12 son imprecisas, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso.

Si las etapas adicionales del procedimiento reclamadas en las reivindicaciones 5, 6 y 9 se consideran esenciales, se sugiere incluirlas en la reivindicación 1.

Se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de vacunas combinadas que han sido desarrolladas ó probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas. En la descripción no se encuentra sustento la adición de *Neisseria meningitidis* y *Salmonella thypi*.

La reivindicación 11 no es clara porque reclama una "proteína portadora" y un "lipo-oligosacárido", pero no se mencionan los compuestos específicos. Se sugiere incluir las opciones preferentes de proteínas portadoras y lipo-oligosacáridos.

La reivindicación 12 presenta una falsa dependencia de las reivindicaciones 1 a 5 porque reclama el contenido de aluminio total en la vacuna, pero los compuestos de aluminio no se mencionan en las reivindicaciones 1 a 5. Se sugiere modificar la dependencia de la reivindicación 12.

La reivindicación 13 resta claridad al pliego reivindicatorio debido a que hace opcional la presencia de poliovirus inactivado tipo 1 en la vacuna, sin embargo ésta es una característica esencial de la invención según lo divulgado en la reivindicación 1 y por lo tanto no se debe presentar como una característica opcional en una de sus reivindicaciones dependientes. Se sugiere eliminar la expresión "si está presente en la vacuna" de la reivindicación 13.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad (Septiembre 07 de 2006) y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9948525	Hib/DTPa vaccine composition and methods of preparation	30/Septiembre/1999
D2	WO2004039399	Immunogenic composition	13/Mayo/2004

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=9948525A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=19990930&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Pág. 6, líneas 25-30; Pág. 7, líneas 1-21) métodos para preparar una vacuna combinada que comprende los antígenos de poliovirus inactivado (IPV) tipo 1, tipo 2 y tipo 3, junto con toxoide de difteria, toxoide tetánico, pertussis acelular, antígeno de superficie de hepatitis B y Haemophilus influenza B (HiB), así como fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio.

D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004039399&KC=&FT=E&locale=en> EP divulga (Abstract) composiciones inmunogénicas que comprenden formulaciones de poliovirus inactivado (IPV) y agentes estabilizantes. El IPV comprende preferiblemente los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus,

Nota: la materia contenida en esta solicitud coincide con la materia contenida en el expediente en trámite No. CO 09-23296. Debido a que los dos expedientes fueron presentados por GlaxoSmithKline Biologicals S.A., se sugiere al solicitante escoger una de las dos solicitudes.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un método para la elaboración de una vacuna (es decir de una vacuna de combinación) que comprende el poliovirus inactivado tipo 1, el cual comprende los pasos de: mezclar toxoide de difteria y toxoide de tétanos, seguido por la adición del poliovirus inactivado tipo 1 en una dosis mayor de 10 unidades de antígeno D y menos de 20 unidades de antígeno D, y opcionalmente los poliovirus inactivados tipos 2 y/o 3 (IPV)

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

Características esenciales	D1	D2
Un método para la elaboración de una vacuna de combinación que comprende los pasos de:	Método para preparar una vacuna combinada que comprende:	Composición inmunogénica que comprende:
Mezclar toxoide de difteria y toxoide de tétanos,	Toxoide de difteria y toxoide tetánico	Toxoide de difteria y/o toxoide tetánico
Seguido por la adición de poliovirus inactivado tipo 1 en una dosis mayor de 10 unidades de antígeno D y menos de 20 unidades de antígeno D,	Antígenos de poliovirus inactivado (IPV) tipo 1 a una dosis de 40 unidades de antígeno D	Antígenos de poliovirus inactivado (IPV) tipo 1 a una dosis de 20 a 80 unidades de antígeno D
y opcionalmente los poliovirus inactivados tipos 2 y/o 3 (IPV)	Antígenos de poliovirus inactivado (IPV) tipo 2 y tipo 3	Antígenos de poliovirus inactivado (IPV) tipo 2 y tipo 3

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga métodos para preparar una vacuna combinada que comprende los antígenos de poliovirus inactivado (IPV) tipo 1, tipo 2 y tipo 3, junto con toxoide de difteria, toxoide tetánico, pertussis acelular, antígeno de superficie de hepatitis B y *Haemophilus influenza B* (HiB), así como fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio (Pág. 6, líneas 25-30; Pág. 7, líneas 1-21). D1 enseña que la cantidad de antígeno en cada vacuna se selecciona de una cantidad que induzca una respuesta inmunoprotectora sin efectos adversos considerables y que dicha cantidad variará dependiendo de los inmunógenos específicos que se empleen (Pág. 7, línea 25-28).

D2 divulga composiciones inmunogénicas que comprenden formulaciones de poliovirus inactivado (IPV) y agentes estabilizantes en forma de polvos secos o líquidos viscosos, donde el poliovirus retiene su antigenicidad y/o inmunogenicidad (Abstract). Adicionalmente se describen los métodos para producir la formulación sólida de poliovirus. El IPV comprende preferiblemente los tipos 1, 2 y 3 de poliovirus, preferiblemente como en la vacuna Salk de polio (Abstract). D2 enseña que la dosis de IPV tipo 1 (Mahoney) es 20 a 80 unidades de antígeno D, de IPV tipo 2 (MEF-1) es 4 a 6 unidades de antígeno D y de IPV tipo 3 (Saukett) es 20 a 64 unidades de antígeno D (Pág. 5, líneas 27-31); por lo tanto, D2 divulga dosis de 20 unidades de antígeno D de IPV1, de 4 unidades de antígeno D de IPV2 y de 20 unidades de antígeno D de IPV3. D2 divulga que las composiciones comprenden además agentes estabilizantes y preferiblemente un polisacárido bacteriano. El polisacárido bacteriano comprende polisacáridos capsulares derivados de una bacteria como *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae b*, *Streptococcus pneumoniae*, etc. (Pág. 7, líneas 11-17 y 24-25). Adicionalmente, D2 enseña que el método para la preparación de la vacuna comprende la selección de uno o más antígenos para ser adsorbidos en el adyuvante hidróxido de aluminio, la selección de Hib junto con uno o más antígenos adicionales para ser adsorbidos en fosfato de aluminio, entre otros (Pág. 4, líneas 10-19).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el método de preparación de una vacuna combinada de D1 consiste en que el poliovirus inactivado de tipo 1 se encuentra en una dosis de 10 a 20 unidades de antígeno D.

El hecho de incluir una dosis de 10 a 20 unidades de antígeno D de poliovirus inactivado de tipo 1 en la vacuna combinada no muestra un efecto técnico mejorado con respecto a la protección ofrecida por la vacuna.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para conseguir métodos alternativos con una dosis menor de poliovirus inactivado de tipo 1".

Sin embargo, la utilización de una dosis menor de poliovirus inactivado de tipo 1 (IPV1), ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a composiciones inmunogénicas donde se utiliza una dosis de IPV1 de 20 unidades de antígeno D (Pág. 5, líneas 27-31).

Por otra parte, es conocido en el estado de la técnica el uso reducido de dosis de poliovirus inactivado de tipo 2 y tipo 3. Por ejemplo, se ha reportado una vacuna de combinación que contiene antígenos de tres serotipos de poliovirus inactivado (IPV), difteria y tétanos. Los serotipos de polio 1, 2 y 3 se encuentran en la vacuna a una dosis de 40, 4 y 7,5 unidades de antígeno D respectivamente (Pág. 5012, columna 1,

ver folio 223)¹

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una dosis menor de IPV1, como 20 unidades de antígeno D, divulgada en D2, en el procedimiento de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual la reivindicación 1 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 15 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 1 a 15 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

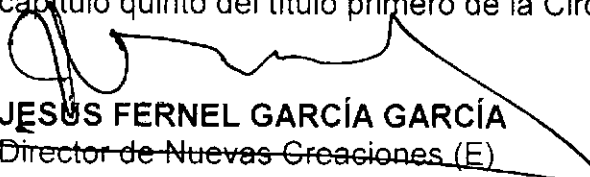
7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9948525	1 - 15	Nivel Inventivo
D2	WO2004039399	1 - 15	Nivel Inventivo

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

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


JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 JUL. 2012

Elaborado por: Mónica Alexandra Nova Manosalva 
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón
Aprobado por: Jesús Fernel García García

¹ Herremans TM, Reimerink JH, Buisman AM, Kimman TG, Koopmans MP. Induction of mucosal immunity by inactivated poliovirus vaccine is dependent on previous mucosal contact with live virus The Journal of Immunology 1999;162(8):5011-8.

Induction of Mucosal Immunity by Inactivated Poliovirus Vaccine Is Dependent on Previous Mucosal Contact with Live Virus¹

Tineke M. P. T. Herremans,² Johan H. J. Reimerink, VonneMarie A. Buisman, Tjeerd C. Kimmann, and Martien P. G. Koopmans

The inactivated poliovirus vaccine (IPV) is used for protection against poliomyelitis in The Netherlands. It is not clear, however, whether IPV vaccination can lead to priming of the mucosal immune system and the induction of IgA. It has been demonstrated that IPV vaccination is able to induce strong mucosal IgA responses in the serum of persons who have been naturally exposed to wild-type poliovirus. This has led to the hypothesis that IPV vaccination is able to induce poliovirus-specific IgA at mucosal sites in persons who have been previously primed with live poliovirus at mucosal sites. To test this hypothesis, the kinetics of the IgA response in serum and saliva after IPV vaccination were examined in persons previously vaccinated with oral poliovirus vaccine (OPV) or IPV. ELISA and enzyme-linked immunospot assays were used for the detection of poliovirus-specific IgA response in addition, B cell populations were separated on the basis of the expression of mucosal (αdIgA) and peripheral (αgA) binding receptors (B-sce-1). Parenteral IPV vaccination was able to boost systemic and mucosal IgA responses in previously OPV-vaccinated persons only. None of the previously vaccinated IPV recipients responded with the production of IgA in saliva. In agreement with this finding, a large percentage of the poliovirus-specific IgA-secreting lymphocytes detected in persons (IPV) recipients expressed the αdIgA isotype. It is concluded that IPV vaccination alone is insufficient to induce a mucosal IgA response. *The Journal of Immunology*, 1999, 162: 2231–2238.

Poliovirus has been effectively controlled through the use of two different vaccines: the inactivated, aluminum-adsorbed (IPV) and the attenuated oral poliovirus vaccine (OPV) (1). Mucosal immunity protects from fecal-oral and is essential for the reduction of poliovirus circulation within the population (2, 3). Therefore, induction of mucosal immunity is of particular importance for the poliomyelitis eradication program, because both poliovirus-induced paralysis and poliovirus circulation must come to a complete stop to reach the target of a polio-free world.

Whether wild-type poliovirus can remain circulating in vaccinated populations (silent circulation) is an important question for the eradication program. In theory, silent circulation is possible in IPV-vaccinated populations because, in a vaccination with IPV, probably, induced time- or no-securing IgA (5–6). At a mucosal site, several studies, however, indicate that some degree of mucosal immunity can be measured in IPV-vaccines, often less than

in people who have been vaccinated with the OPV or infected with wild-type poliovirus (7–9). In a cohort study, no information came from studies that were conducted at time when poliovirus was still endemic, or in regions where IPV was also used. Therefore, the results of these studies are likely to be confounded by additional priming of the mucosal immune system by infection with live poliovirus (vaccine or wild-type). Some of the more recent studies have also indicated that IPV-vaccinated subjects recruited from endemic regions (12, 13) therefore, it is still unclear whether the IPV vaccination alone is able to induce mucosal immunity and is responsible for the induction of Salivary IgA in stool samples.

We have previously shown that IPV vaccination can induce strong immunity to A receptors in the serum of persons who have previously been naturally exposed to live (wild-type) poliovirus (14). An αdIgA-specific response in the presence of IgA in the circulation of the IPV-vaccinated population in The Netherlands, one that can not be explained by IPV vaccination alone, has also been described (14). Based on these results, we have postulated that immunity to A receptors after IPV vaccination is dependent on previous natural infection with live poliovirus (vaccine or wild-type).

To test this hypothesis, both IPV and OPV recipients were given a booster vaccination with one dose of IPV. This group of OPV recipients was used as a model for previous mucosal priming with live poliovirus. Induction of poliovirus-specific IgA was measured in the salivary, serum, and stool samples of the volunteers. Poliovirus-specific IgA and IgA-adsorbing cells isolated from the circulation were characterized by enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assays. The binding potential of the poliovirus-specific IgA and IgA-secreting lymphocytes found in the circulation were examined to determine their final destination

Materials and Methods

For serum, IgA-secreting cells were isolated from The Netherlands (average age 25.8 years), 10–15 and 1–2 years after OPV vaccination in an oral vaccination (OPV) or IPV vaccination in a nonoral vaccination. These OPV recipients were from countries where oral vaccination is still in use. These poliovirus-naïve persons had been vaccinated with one, including a booster, vaccination (Belgium, Italy, New Zealand, Austria, Spain, and France). The IPV recipients were from Belgium, where oral vaccination is no longer used. All volunteers were informed and gave their consent. The study was approved by the Institutional Review Boards of the University of Leuven, Belgium, and the Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands. An informed consent form was signed by all volunteers at the start of the study.

The study was reviewed and approved by the Ethical Review Committee of the Netherlands Central Organ-donor for Applied Scientific Research (ZONR, The Netherlands). An informed consent form was signed by all volunteers at the start of the study.

Isolation of lymphocytes. Blood samples were collected in serum tubes using EDTA as an anticoagulant. The blood samples were layered on an equal volume of heparin (Lipoglyc, Sigma, Zwijndrecht, The Netherlands). After centrifugation (10 min, 400 × g), the lymphocyte-rich plasma was removed and the plasma was washed, collected, and stored at –70°C until use. The plasma was washed, collected, and stored at –70°C until use. The plasma was washed, collected, and stored at –70°C until use.

Separation of human IgA into pIgA and secretory IgA. The separation of the lymphocyte-rich plasma into pIgA and secretory IgA was performed by the method of Kunitz et al. (15). The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule.

Isolation of IgA. The separation of the lymphocyte-rich plasma into pIgA and secretory IgA was performed by the method of Kunitz et al. (15). The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule.

ELISA. The separation of the lymphocyte-rich plasma into pIgA and secretory IgA was performed by the method of Kunitz et al. (15). The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule.

Flow cytometry. The separation of the lymphocyte-rich plasma into pIgA and secretory IgA was performed by the method of Kunitz et al. (15). The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule.

supernatant with 0.5% bovine serum albumin (BSA) and 0.1% sodium azide. The supernatant was stored at –70°C until use. The supernatant was stored at –70°C until use. The supernatant was stored at –70°C until use. The supernatant was stored at –70°C until use.

Poliovirus-specific IgA response

The IgA ELISA was performed as described (11). Briefly, 1 × 10⁶ poliovirus-specific IgA-secreting cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects.

Poliovirus-specific secretory IgA response

A poliovirus-specific secretory IgA response was determined by the method of Kunitz et al. (15). The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule.

Poliovirus-specific IgA response

The IgA ELISA was performed as described (11). Briefly, 1 × 10⁶ poliovirus-specific IgA-secreting cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects.

Poliovirus-binding inhibition test (PBIT)

The PBIT test performed as described to determine the poliovirus-specific IgA response. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule. The plasma was separated on the basis of the presence of the pIgA receptor, which was attached to the pIgA molecule.

Poliovirus-specific IgA response

The IgA ELISA was performed as described (11). Briefly, 1 × 10⁶ poliovirus-specific IgA-secreting cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects. The cells were isolated from the circulation of the subjects.

Statistical methods

Statistical tests were performed to determine the significance of the differences between IPV and OPV recipients. The values of 0.05 were considered as significant.