

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-024344- -00011-0000

Fecha: 2013-03-12 16:39:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REOSPRESCRECU Folios: 21

Re: Expediente No. 09-024.344

Solicitud de patente de invención titulada: "BACTERINAS TRATADAS CON CALOR Y VACUNAS DE EMULSIÓN PREPARADAS A PARTIR DE ESTAS BACTERINAS TRATADAS CON CALOR"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

Nuestra Ref.: P2009/0000024

RECURSO DE REPOSICIÓN

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 1756, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente negada contiene un capítulo reivindicatorio con 16 reivindicaciones (capítulo reivindicatorio radicado el 06 de diciembre de 2012, en respuesta al primer examen de fondo expedido el 27 de julio de 2012). Según la Resolución No. 1756, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

Sin embargo, la presente solicitud de patente contiene un capítulo reivindicatorio con 12 reivindicaciones, que fue radicado el 01 de febrero de 2013, que no fueron tenidas en cuenta por el Despacho al momento de analizar nuevamente la novedad y nivel inventivo de la presente solicitud.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1. a- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente, presentado el 01 de febrero de 2013, momento en el que no había sido notificado de la Resolución No. 1756 aquí recurrida, adjunta al presente Recurso para su referencia inmediata.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado radicado 01 de febrero de 2013 reclama una vacuna en emulsión que comprende:

- a. una emulsión que comprende un aceite y uno o más emulsificantes; y
- b. una bacterina de *Leptospira* tratada con calor que comprende suspensión de bacterias muertas de *Leptospira* que tienen una actividad lipasa del 50% o menos que la actividad lipasa de la bacterina antes del tratamiento con calor, y que posee una actividad antigénica aceptable;
en donde dicha bacterina de *Leptospira* tratada con calor se prepara mediante un método que comprende calentar la bacterina a una temperatura de 60°C a 70°C durante 5 a 10 horas.

Tal y como se encuentra en el Anexo Explicativo de dicho Capítulo Reivindicatorio, se limitó la temperatura a la cual se calienta la bacterina entre 60°C a 70°C, durante 5 a 10 horas.

Solicito respetuosamente al Despacho que al momento de resolver el presente Recurso tenga en cuenta la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 01 de febrero de 2013, sobre la cual versará el análisis de nivel inventivo de la presente solicitud.

3.2. a- La SIC insiste en que los documentos “Effect of heat or chemical treatment on *Leptospiral* antigens¹” (D1) y “Characterization of *Leptospiral* lipase²”, afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

La SIC argumenta nuevamente que D1 divulga una bacterina que se someta a calentamiento a 50°C por 30 minutos, a 56°C por 30 minutos y a 80°C por 10 minutos (pág. 255, Col. Derecha, líneas 7 a 13, folio 74). Dicho documento enseña el efecto de la temperatura en los antígenos, en el que a mayor temperatura, menos es el título de *Leptospira* (pág. 257, Col. Izquierda, líneas 13 a 17, folio 75). Adicionalmente, D1 divulga un estudio realizado con *L. interrogans* calentada a 56°C o 70°, en el que todas las vacunas fueron efectivas para prevenir la muerte con una dosis específica (pág. 257, col. Izquierda, líneas 56 a 60, folio 75), indicando que sólo algunos antígenos son responsables de la respuesta inmune protectora (pág. 258, Col. Derecha, líneas 1 a 6, folio 75).

De otra parte, D2 divulga cepas de *Leptospira* que se incuban a 37°C por 6 horas y posteriormente se someten a calentamiento a 25°C por 30 minutos, en el que la cepa se encuentra con aceite de oliva emulsificado (pág. 878 a 879, folios 76 y 77).

La Resolución aquí recurrida presenta la siguiente tabla comparando las características esenciales divulgadas en D1 y D2 y la vacuna en emulsión de la presente invención:

Características esenciales	D1	D2
Una vacuna en emulsión que comprende:	Una vacuna de bacterina:	Una composición que comprende
Una emulsión que comprende un aceite y uno o más emulsificantes.	No se menciona	Aceite de oliva emulsificado
Una bacterina de <i>Leptospira</i> tratada con calor que comprende calentar la bacterina a una temperatura de 55°C a 70°C durante 5 a 10 horas y 65°C a 70°C durante una hora	Una bacterina de antígenos de <i>Leptospira</i> sometida a calentamiento a 50 o 56°C por 30 minutos y a 80°C por 10 minutos (Pág. 255, Fl. 74)	<i>Leptospira</i> incubada a 37°C por 6 horas y sometida a calentamiento a 56°C por 30 min (Pág. 878 y 879, Fls. 76 y 77)

La SIC concluye a partir de la anterior tabla que la presente invención se diferencia de D1 en el tiempo al que es sometida la bacterina a calentamiento y en la emulsión que comprende aceite y uno o más emulsificantes. A su vez, la diferencia con D2 es también el tiempo de calentamiento al que se somete la bacterina.

¹ V Pope and R C Johnson. “Effect of heat or chemical treatment on leptospiral antigens.” J Clin Microbiol. 1987 February; 25(2): 255–258

² PATEL V, GOLDBERG HS, BLENDEN D. “CHARACTERIZATION OF LEPTOSPIRAL LIPASE.” J Bacteriol. 1964 Oct;88:877-84



Para la SIC, el problema técnico que pretende resolver la presente solicitud es cómo obtener una vacuna que mantenga la antigenicidad como se divulga en el documento D1 y tenga actividad lipasa disminuida. Sin embargo, para la SIC ya D2 divulgaba el efecto de la temperatura en la lipasa de *Leptospira* (Pág. 880 a 882, folios 77 y 78).

La SIC concluye nuevamente que cualquier persona medianamente versada en la materia sabiendo que la antigenicidad de *Leptospira* se puede mantener al aumentar la temperatura (a partir de D1), y que la temperatura afecta la actividad lipasa (a partir de D2), evaluaría diferentes tiempos y temperaturas de calentamiento de la bacterina para llegar así a la vacuna de la Reivindicación 1 sin esfuerzo técnico alguno.

b- En relación a los datos presentados en mi respuesta al único examen de fondo, la SIC simplemente señala que los mismos no son sorprendentes o inesperados, pues D1 da a conocer el estudio realizado sobre *L. interrogans* que mostró que todas las vacunas fueron efectivas para prevenir la muerte y D2 revela el efecto de la temperatura en la lipasa de *Leptospira*. Así, la SIC concluye que realizar pruebas modificando la temperatura y el tiempo de calentamiento sin lograr ningún efecto técnico inesperado, no le otorga nivel inventivo a la presente invención.

3.3 De manera más detallada que el análisis presentado por la SIC, me permito puntualizar las diferencias que alejan la vacuna de la presente invención de aquellos divulgados en D1 y D2.

a- Como se indicó en el punto 3.1. del presente Recurso, la presente invención reclama, de acuerdo con el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 01 de febrero de 2013, una vacuna en emulsión que comprende:

- a. una emulsión que comprende un aceite y uno o más emulsificantes; y
- b. una bacterina de *Leptospira* tratada con calor que comprende suspensión de bacterias muertas de *Leptospira* que tienen una actividad lipasa del 50% o menos que la actividad lipasa de la bacterina antes del tratamiento con calor, y que posee una actividad antigénica aceptable;

en donde dicha bacterina de *Leptospira* tratada con calor se prepara mediante un método que comprende calentar la bacterina a una **temperatura de 60°C a 70°C durante 5 a 10 horas**.

La declaración juramentada del Dr. Michael J. Huether, presentada como Anexo a mi respuesta al primer y único examen de fondo, y adjunta al presente Recurso para referencia inmediata, muestra los siguientes resultados que ni siquiera fueron analizados por el Despacho:

La Tabla 1 enseña la pérdida de título viral de las bacterinas tratadas como se indica en la columna 2 de dicha tabla (condiciones de temperatura y tiempo). Todos las vacunas en emulsión que contienen la bacterina sometida a las condiciones de la columna 2 de dicha tabla, presentaron un título viral mayor a 0.7 (0.7 TCID₅₀/ml), que como se indica en el Capítulo Descriptivo, demuestran que la preparación no es viral. Adicionalmente, dicha pérdida del título viral indica una disminución de la actividad lipasa, lo que resulta en que la emulsión sea estable. Es decir, todos los tratamientos probados (temperatura de 63°C, 65°C y 67°C durante 6, 8, 10, 12, 16 y 24 horas) en las bacterinas, resultaron en vacunas con una mayor estabilidad sin que se pierda la antigenicidad:

Serial #	CTC	tsIBR	tsPI ₃	BRSV
L120105A	None	≥ 1.0	0.8	≥ 1.0
L121105B	63°C @ 6 hrs	0.1	0.3	0.5
L111405B	63°C @ 8 hrs	-0.2	0.5	0.5
L121105C	65°C @ 6 hrs	0.0	0.1	0.4
L111405A	65°C @ 8 hrs	0.1	0.0	0.4
L120105B*	65°C @ 8 hrs	0.5	0.0	0.0
L122005A	65°C @ 10 hrs	0.1	0.0	0.2
L122005B	65°C @ 16 hrs	0.1	0.1	0.5
L111405C	67°C @ 8 hrs	0.0	-0.2	0.4
L121105A	67°C @ 10 hrs	-0.2	0.0	0.4
L122005C	65°C @ 24 hrs	0.1	-0.2	0.2

La tabla 2 de la Declaración del Dr. Huether demuestra que las bacterinas tratadas con calor que se encuentran en las vacunas en emulsión de la presente invención presentan actividad antigénica luego de 6 meses, en un ensayo realizado sobre Hamsters:

Lepto CTC Process Validation Serials - 6 Month Potency Results

Serial #	Antigen Content	CTC Temp	CTC Time (Hr)	Hamster Potency Results (Challenge Survivors/Total)				BCL Cattle MAT Hardjo
				Canicola	Ictero	Grippe	Pomona	
L121105C	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	6	9/10	9/10	9/10	10/10	844
L111405A	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	8	9/10	9/10	10/10	9/10	1,114
L120105B	BVD1/ BVD2/ L5 (75% L5 content)	65°C	8	9/10	8/10	9/10	9/10	2,229
L122005A	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	10	9/10	9/10	9/10	9/10	735
L122005B	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	16	17/20	10/10	8/10	9/10	422
L122005C	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	24	5/10	10/10	9/10	8/10	735
L121105A	BVD1/ BVD2/ L5	67°C	10	17/20	10/10	10/10	16/20	735
64997-62	BVD1/ BVD2/ L5 (Small Scale)	65°C	8	10/10	10/10	10/10	10/10	844

A partir de la información proporcionada en la declaración del Dr. Huether se puede concluir que las vacunas en emulsión de la presente invención proporcionan los siguientes efectos técnicos sorprendentes e inesperados: **estabilidad mejorada sin pérdida de la antigenicidad.**

Adicionalmente, el Ejemplo 3 de la presente solicitud presenta los resultados de un ensayo en el que se prueba la potencia de las vacunas en emulsión de la presente invención tanto en hámster como en vacas. **Todos** los hámsters de dicho ensayo **sobrevivieron** luego de la administración de las bacterinas de *L. canicola*, *L. ictero*, *L. grippo* y *L. pomona*, tratadas a 65°C durante 8h, lo que demuestra que **las bacterinas son capaces de producir una respuesta antigénica que sobrepasa el criterio de eficacia.**

El Ejemplo 4 de la presente solicitud muestra los resultados de las pruebas fisicoquímicas realizadas a las vacunas en emulsión de la invención (tratadas particularmente a 65°C durante 8h), comparadas con una vacuna que contiene bacterinas que no fueron tratadas con calor. Ambas vacunas fueron almacenadas a 4°C durante 60 días, y se realizó un análisis de tamaño de partícula tanto al momento de preparación (día 0) como al terminar el almacenamiento (día 60). Los gráficos del Ejemplo 4, donde se muestra la distribución de tamaño de partícula para cada vacuna en ambos momentos temporales, demuestran que la vacuna aquí reivindicada presenta retención en el tamaño de partícula (es decir, éste no cambia) durante el tiempo de almacenamiento, mientras que la vacuna que contiene las bacterinas no tratadas con calor muestra un incremento en el tamaño de partícula lo que evidencia un rompimiento de la emulsión. A partir de los resultados de este experimento se puede concluir que la vacuna en emulsión de la presente invención es estable durante largos periodos de almacenamiento sin que la emulsión se rompa y manteniendo la distribución del tamaño de partícula, mientras que vacunas que no contienen tales bacterinas tratadas con calor son inestables.

Finalmente, el Ejemplo 5 muestra los resultados de un ensayo que pretende determinar la actividad viricida de las vacunas de la presente invención frente al virus BHV-1, PI3 y BRSV, al compararse con vacunas que no contienen bacterinas tratadas térmicamente. En este ensayo los resultados se presentan nuevamente en términos de pérdida del título viral, así que una pérdida de título viral mayor a 0.7 TCID₅₀/ml no es aceptable pues indicará que se ha perdido la actividad viricida. **Todas** las vacunas de la presente invención (en los que las bacterinas tuvieron un tratamiento de 65°C durante 8h) presentaron una pérdida de título viral menor a 0.4, por lo que presentan **altos niveles de actividad viricida**, mientras que las vacunas que no contienen las bacterinas tratadas térmicamente presentan pérdidas del título viral mayores a 1.0, por lo que se concluye que no son viricidas.

Leptospira Thermal Conditioning	Viral Titer Loss (TCID ₅₀)		
	BHV-1	PI3	BRSV
8 hours at 65 °C	0.1	0.0	0.4
Untreated	1.0	≥ 1.2	≥ 1.3

A partir de la información contenida en el Capítulo Descriptiva, que ni siquiera fue analizada a profundidad en la Resolución aquí recurrida, se demuestra nuevamente que las vacunas en emulsión son estables por largos periodos de tiempo, presentan alta actividad antigénica y tienen altos niveles de actividad viricida; resultados que son a todas luces deseables, sorprendentes y necesarios para una vacuna, por lo que el problema técnico se soluciona satisfactoriamente.

b- i) Ahora bien, D1 divulga la administración de *Leptospira* tratada térmicamente a conejos, sin la presencia de adyuvantes. El tratamiento térmico para las bacterinas que se enseña en D1 es, tal y como lo menciona el Despacho: 50°C por 30 minutos, 80°C por 10 minutos, y 56°C por 30 minutos. Sin embargo, D1 no se refiere a vacunas y mucho menos a su estabilidad durante el almacenamiento. El único hecho que se pretende demostrar en D1 es el efecto del calentamiento durante cortos periodos de tiempo en las bacterinas de *Leptospira* al tratar conejos, más no si luego de dicho tratamiento térmico las bacterinas mantendrían la actividad antigénica, actividad viricida y serían estables por largos periodos de almacenamiento.

De hecho, en D1 se señala que “*No sabemos qué efecto tiene el antígeno alterado en los anticuerpos producidos y su habilidad para prevenir infección renal*” (mi traducción, página 258, columna 1, línea 9). Es decir, los autores del ensayo realizado en D1 no están siquiera seguros de si las bacterinas tratadas térmicamente en dicho experimento presentan actividad antigénica aceptable.

Así, la conclusión a la que llega el Despacho, de que la única diferencia entre D1 y la presente invención es el tiempo de calentamiento y la presencia del aceite y uno o más emulsificantes no es cierta, pues la presente invención difiere de D1 en la temperatura utilizada (60°C a 70°C) y el tiempo, es decir, en las condiciones del tratamiento térmico de las bacterinas que se administrarán luego en forma de vacuna. Adicionalmente, D1 no solo **no** divulga vacunas sino que no divulga vacunas que contienen bacterinas tratadas mediante un tratamiento térmico siquiera similar al de la presente invención, por lo que D1 se refiere a materia cercana pero no comparable.

ii) La SIC señala que el estudio sobre *L. interrogans* en el que se reportó prevención de mortalidad constituye información suficiente que hace completamente esperables los datos sobre la presente invención resaltados en mi respuesta al primer examen de fondo. Sin embargo, difiero respetuosamente de la posición del Despacho.

La prevención de la muerte es solo una parte del problema. Como se señala en D1 (página 255), “muchos de los estudios iniciales indican que las bacterinas proveen protección completa, mientras que reportes posteriores encontraron que algunos métodos de inactivación resultaban en bacterinas que protegen contra la muerte pero no contra la infección renal y la excreción renal” (mi traducción). Tal excreción renal indica que la bacteria sigue viva en los riñones del organismo hospedero (ganado, porcinos y perros), creando así un reservorio para propagar la infección a la manada. Así, el problema no es solo la prevención de la muerte del animal infectado, sino que no se produzca una infección y excreción renal, lo que corresponde a la totalidad del problema técnico a solucionar.

Así, cualquier persona medianamente versada en la materia a partir de D1 puede concluir i) que la prevención de la muerte del animal infectado es solo una parte del problema, y ii) si las bacterinas como allí se tratan térmicamente presentan de hecho actividad antigénica aceptable. Sin embargo, D1 no divulga un solo estudio realizado en animales, solamente una prueba Western Blot de las bacterinas inactivadas utilizando diferentes condiciones.

iii) Contrario a las conclusiones de la SIC, la divulgación de D1 alejaría a la persona medianamente versada en la materia de las vacunas en emulsión de la presente invención. De hecho, resulta pertinente preguntarse ¿a partir de qué enseñanza de D1 dicha persona decidiría aumentar la temperatura de 50 o 56°C a 60-70°C? que aparentemente para la SIC no presenta ningún mérito inventivo. Más importante es preguntarse ¿a partir de qué

enseñanza de D1 la misma persona habría utilizado tal temperatura de calentamiento durante 5 a 10 horas si en dicho documento el tiempo más largo de calentamiento es 30 minutos?

Pero lo que resulta más preocupante de las conclusiones de la SIC es que se considere que tales diferencias de temperatura y tiempo de calentamiento corresponden a una simple evaluación “*de diferentes tiempos y temperaturas de calentamiento de la bacterina*”. ¿Cómo un aumento de 10 a 20 veces el tiempo divulgado en D1 puede ser considerado para la SIC una simple evaluación?

Adicionalmente, y teniendo en cuenta que la materia en cuestión es una vacuna, la SIC simplemente desvirtúa información técnica que evidencia que la vacuna en emulsión de la presente invención es: estable por largos periodos de tiempo, presenta alta actividad antigénica y tiene altos niveles de actividad viricida, mediante una simple mención en D1 que no se refiere a ninguno de los anteriores resultados sino “*D1 da a conocer que un estudio con L. interrogans calentada a 56°C o 70°C mostró que todas las vacunas fueron efectivas para prevenir la muerte*”³. ¿A partir de tal divulgación de D1 una persona medianamente versada en la materia podía esperar con alguna expectativa de éxito que la vacuna en emulsión de la presente invención resultara estable por largos periodos de tiempo, presenta alta actividad antigénica y tiene altos niveles de actividad viricida? En este punto, solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente las anteriores preguntas.

La realidad es que si la persona medianamente versada en la materia siguiera los métodos divulgados en D1 habría tratado las bacterinas de *Leptospira* a una temperatura de 50° o 56° por 30 minutos, o a 80°C por 10 minutos y no habría fabricado una vacuna en emulsión con un aceite y uno o más emulsificadores. De ninguna manera la persona medianamente versada en la materia habría podido llegar a tratar bacterinas a una temperatura de 60°C a 70°C durante 5 a 10 horas a partir de D1.

Menos aún, la misma persona podría esperar que luego de un tratamiento tan largo a una temperatura mayor, las bacterinas presentarían actividad antigénica. De hecho, nada en D1 le indicaría a la misma persona que luego de tal tratamiento por largo tiempo y alta temperatura sobre las bacterinas, al ser puestas en una vacuna, dicha vacuna sería: estable por largos periodos de tiempo, presenta alta actividad antigénica y tiene altos niveles de actividad viricida, como ocurre con la presente invención. Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que D1 no motivaría a la persona medianamente versada en la materia a fabricar la vacuna de la presente

³ Resolución No. 1756, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 6, sexto párrafo, líneas 3 a 5.

invención, y que los resultados demostrados para la misma son a todas luces sorprendentes e inesperados.

c- i) De otra parte, D2 se refiere a la preparación y caracterización de lipasa leptospiral. Como se menciona en la columna 2 de la página 877 de D2 *“Esta investigación se refiere a intentos de concentrar la lipasa leptospiral y estudiar sus propiedades”* (mi traducción).

Pareciera sin embargo, que la SIC no ha comprendido la materia divulgada en D2, pues las conclusiones a las que llega son a partir de información analizada erróneamente.

La SIC en la Resolución aquí recurrida señala que:

“El documento D2 divulga cepas de Leptospira que se incuban a 37°C por 6 horas y posteriormente se someten a calentamiento a 56°C por 30 minutos, la cepa se encuentra con aceite de olivas emulsificado (Pág. 878 a 879, Fls. 76 y 77)”⁴ (mi subrayado, mi negrilla)

Sin embargo, no se entiende a partir de qué sección particular de D2 la SIC puede concluir que las *“cepas de Leptospira que se incuban a 37°C por 6 horas y posteriormente se someten a calentamiento a 56°C por 30 minutos”* pues si se analiza la metodología de las páginas 878 y 879 de D2 el objetivo es aislar la lipasa de leptospira a partir de la cepa *L. pomona*.

La fracción en la cual se *“incuban a 37°C por 6 horas”* se señala en los métodos para determinar la actividad de la lipasa aislada, lo cual se encuentra en la página 878, columna izquierda, línea 6. De otra parte, el *“calentamiento a 56°C por 30 minutos”* al que se refiere erróneamente la SIC, se realiza para determinar la estabilidad de la lipasa concentrada. Particularmente, la página 879 de D2, columna derecha, líneas 16 a 18, introduce el método usado para determinar la estabilidad, y la página 879, columna derecha, líneas 1 a 5, enseñan tal tratamiento de 56°C por 30 realizado sobre 20mg de lipasa.

Como se evidencia de la anterior conclusión de la SIC, el Despacho seleccionó pequeños apartes de D2, y los combinó acomodadamente, cuando éstos se refieren a métodos diferentes. No se entiende si la SIC realizó tal combinación en un intento de hacer parecer evidente y sin nivel

⁴ Resolución No. 1756, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 3, último párrafo.

inventivo la vacuna de la presente invención, o porque realmente no comprendió la materia técnica divulgada en D2.

ii) Teniendo en cuenta que D2 sólo se refiere al aislamiento y caracterización de la lipasa de *Lepstospira*, nada en tal documento motivaría a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar la vacuna en emulsión de la presente invención y menos a prever con alguna expectativa que las vacunas serían estables por largos periodos de tiempo, presentarían alta actividad antigénica y tendrían altos niveles de actividad viricida.

Tan lejana es la materia divulgada en D2 de la presente invención y tan irrelevante para el análisis de patentabilidad, que tal documento ni siquiera fue considerado en el Informe de Búsqueda Internacional.

d- La SIC pretende, mediante análisis parcializados de D1 y análisis erróneos de D2, concluir que cualquier persona medianamente versada en la materia habría desarrollado las vacunas de la presente invención sin ningún esfuerzo técnico que refleje altura inventiva.

Sin embargo, y a la luz del análisis expuesto anteriormente, es claro que cualquier persona medianamente versada en la materia a la luz de D1 no habría desarrollado una vacuna en emulsión, que contenga una bacterina tratada térmicamente a 60°C-70°C durante 5 a 10 horas, sino que habría desarrollado simplemente bacterinas tratadas en temperaturas menores y durante tiempos de 30 minutos (0.5horas, es decir, tiempos entre **10 y 20 veces menores** a los de la presente invención). De otra parte, la misma persona a la luz de D2 habría sabido cómo aislar la lipasa leptospiral y su caracterización. Así, la presente invención no solo no es motivada a partir del arte previo citado por la SIC, sino que su estabilidad por largos periodos de tiempo, alta actividad antigénica y altos niveles de actividad viricida son a todas luces sorprendentes e inesperados, por lo que reviste nivel inventivo.

3.4. a- La SIC señala respecto a la vacuna de la Reivindicación 16 que:

*“también carece de nivel inventivo puesto que la formulación de vacunas con adyuvantes preservativos y buffers así como el ajuste de dosis y pH hacen parte del **quehacer rutinario de la persona normalmente versada en la materia**. Además, una vacuna que comprende bacterina de *Leptospira grippotyposa*, *Leptospira pomona*, *Leptospira canicola*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira hardjo*,, *Amphigen*[®],*

adyuvantes y que tiene un pH de 7.0 ± 1.5 ya se conocía en el arte"⁵" (mi subrayado, mi negrilla)

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 01 de febrero de 2013, en el que la antigua Reivindicación 16 (a la que se refiere la Resolución aquí recurrida) se limita la temperatura y tiempo de calentamiento de las bacterinas a 65°C por 8h.

La Reivindicación 12 reclama lo siguiente:

12. Una vacuna en emulsión que comprende bacterinas tratadas con calor de *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyposa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira pomona* obtenidas mediante calentamiento de las bacterinas a una temperatura de **65°C por 8 horas**, y comprendiendo además lecitina, aceite, adyuvantes, preservativos y buffers de dilución tal que la concentración de bacterinas es de 1200NU/5ml de dosis para todas las bacterinas de *Leptospira* excepto *Leptospira hardjo*, la cual es de 2400NU/5ml por dosis, en donde la vacuna en emulsión está homogenizada y microfluidizada y donde el pH es ajustado a un valor entre 7.0 y 7.3.

ii) Ahora bien, resulta **alarmante** que se niegue el nivel inventivo de una vacuna en la que se especifican el contenido de bacterinas (y el tratamiento térmico al que se les sometió), los adyuvantes, la concentración de bacterinas y el pH, solamente porque "*la formulación de vacunas con adyuvantes preservativos y buffers así como el ajuste de dosis y pH hacen parte del quehacer rutinario de la persona normalmente versada en la materia*". A partir de tal criterio de la SIC se puede concluir que **las vacunas no son patentables** y que **el desarrollo de vacunas corresponde a un quehacer rutinario** de cualquier persona medianamente versada en la materia.

Contrario al criterio de la SIC, la vacuna que se reclama en la Reivindicación 12 corresponde a una realización específica de la presente invención, particularmente aquella del Ejemplo 2, la cual fue utilizada en los Ejemplos 3 a 5 analizados anteriormente, los cuales demuestran estabilidad por largos periodos de tiempo, alta actividad antigénica y altos niveles de actividad viricida de la vacuna, resultados a todas luces sorprendentes e inesperados.

⁵ Resolución No. 1756, notificada por edicto desfijado el 05 de marzo de 2013, página 4, séptimo párrafo.

13

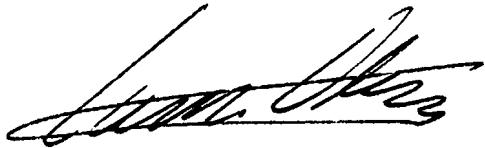
A la luz de lo anterior, solicito respetuosamente al Despacho me indique específicamente ¿a partir de qué sección de D1 y/o D2 una persona medianamente versada en la materia podría realizar la vacuna de la Reivindicación 16? y ¿cómo los datos de los Ejemplos 3 a 5 eran esperables a partir de D1 y/o D2?

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso (en particular 3.1 a 3.4) sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Anexo 1: Copia del Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente el 01 de febrero de 2013.
- Anexo 2: Copia simple de la Declaración Juramentada del Doctor Michael J Huether.

OLARTEMoure

COPIA

OLARTE MOURE & ASO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-024344- -00007-0000

Fecha: 2013-02-01 16:44:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 4

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2009/000024

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER PRODUCTS, INC.

Dirección: Eastern Point Road, Groton,
CT 06340

Nacionalidad Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03
Bogotá, D.C. Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747 Bta
TP 74.295

4

Número de expediente:
09-024.344

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Ejerciendo la facultad que le otorga al solicitante el Art. 34 de la Decisión 486 para modificar su solicitud en cualquier momento del trámite sin ampliar el alcance de la descripción original de la invención, adjunto un Capítulo Reivindicatorio modificado, compuesto por 12 reivindicaciones. Para tal efecto, adjunto los comprobantes de pago correspondientes a: (i) modificación voluntaria, y (ii) 2 reivindicaciones adicionales.

6

Comprobante de pago No. 13-

Fecha Enero de 2013

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de modificaciones en trámite \$125.000
Comprobante de pago de la tasa de 2 reivindicaciones adicionales \$60.000
Capítulo Reivindicatorio Modificado.

☐

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta la cesión de Derechos.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Modificaciones Voluntarias)

1. Una vacuna en emulsión que comprende:
 - a. una emulsión que comprende un aceite y uno o más emulsificantes; y
 - b. una bacterina de *Leptospira* tratada con calor que comprende suspensión de bacterias muertas de *Leptospira* que tienen una actividad lipasa del 50% o menos que la actividad lipasa de la bacterina antes del tratamiento con calor, y que posee una actividad antigénica aceptable;

en donde dicha bacterina de *Leptospira* tratada con calor se prepara mediante un método que comprende calentar la bacterina a una temperatura de 60°C a 70°C durante 5 a 10 horas.
2. Una vacuna en emulsión de acuerdo con cualquiera de la Reivindicación 1, en donde dicha bacterina de *Leptospira* tratada con calor se prepara mediante un método que comprende calentar la bacterina a una temperatura de 65°C durante 8 horas.
3. Una vacuna en emulsión de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde las bacterias muertas de *Leptospira* son una a cinco de las especies de *Leptospira* seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyposa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira Pomona*.
4. Una vacuna en emulsión de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, que comprende además virus vivos.
5. Una vacuna en emulsión de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde los virus vivos son uno a tres virus seleccionados del grupo que consiste en *virus de rinotraqueitis bovina* (IBR), *virus de parainfluenza 3* (PI3) y *virus respiratorio sincital bovino* (BRSV).
6. Una vacuna en emulsión de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que comprende además virus muertos.
7. Una vacuna en emulsión de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde los virus muertos son uno o dos virus seleccionados del grupo que consiste en *diarrea bovina viral tipo 1* (BVD) y *diarrea bovina viral tipo 2* (BVD).

8. Una vacuna en emulsión de acuerdo con la Reivindicación 1, que además comprende una preparación de lecitina, una mezcla purificada de extractos de saponinas de quillaja y colesterol.
9. Un método para la preparación de la bacterina de *Leptospira* tratada con calor de la vacuna en emulsión de la Reivindicación 1, que comprende los pasos de:
 - a. medir la actividad lipasa de la bacterina;
 - b. calentar la bacterina a una temperatura de 60°C a 70°C durante 5 a 10 horas;
 - c. medir la actividad lipasa de la bacterina después del tratamiento con calor;
 - d. comparar la actividad lipasa de la bacterina antes del calentamiento con la actividad lipasa de la bacterina después del calentamiento; y
 - e. seleccionar la bacterina tratada con calor, en donde la actividad lipasa después del tratamiento térmico sea del 50% o menos que la actividad lipasa de la bacterina antes del tratamiento térmico.
10. El método de acuerdo con la Reivindicación 9, en donde la bacterina es calentada a una temperatura de 65°C durante 8 horas.
11. El método de producción de una vacuna en emulsión de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8.
12. Una vacuna en emulsión que comprende bacterinas tratadas con calor de *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyposa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira pomona* obtenidas mediante calentamiento de las bacterinas a una temperatura de 65°C por 8 horas, y comprendiendo además lecitina, aceite, adyuvantes, preservativos y buffers de dilución tal que la concentración de bacterinas es de 1200NU/5ml de dosis para todas las bacterinas de *Leptospira* excepto *Leptospira hardjo*, la cual es de 2400NU/5ml por dosis, en donde la vacuna en emulsión está homogenizada y microfluidizada y donde el pH es ajustado a un valor entre 7.0 y 7.3.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- En la Reivindicación 1 se limita la temperatura a la cual se calienta la bacterina a exclusivamente entre 60°C a 70°C durante 5 a 10 horas;
- Se eliminan las Reivindicaciones 2, 3, 12 y 15;
- En la Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 10) se reemplaza el término “extracto de saponinas de quillaja” por “una mezcla purificada de extractos de saponinas de quillaja” la cual es una definición más acertada de QuilA;
- La temperatura a la cual se calienta la bacterina en la etapa b) de la Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 11) se limita de acuerdo con la limitación de la Reivindicación 1;
- En la nueva Reivindicación 12 (antigua Reivindicación 16) se reemplaza el término AMPHIGEN® por “lecitina, aceite”.

10

European Patent Application No. EP07804880
Attorney Docket PC33251A-EP

Declaration of Michael J Huether

Dear Sirs:

I, Michael J Huether, do declare as follows:

I am a Senior Director, Manufacturing Technical Support, at Pfizer Animal Health. My duties include supervision of process and analytical development for new and existing veterinary biological products. My areas of expertise are biological antigen process development, scale-up and facility design, formulation chemistry, antigen and final product stability, and analytical method development for potency release testing.

I am a co-inventor of European Application EP07804880. The application is drawn to a surprising discovery that heat treatment of bacterins, such as, for example, *Leptospira*, results in an improved stability of emulsions containing these bacterins without significantly affecting antigenic potency of the bacterins.

Experiments have been done by me or under my supervision, which demonstrate these effects (improved stability without loss of antigenicity) at temperatures 63°C, 65°C, and 67°C for 6, 8, 10, 12, 16, and 24 hours. The results of these experiments are shown in Table 1 below:

Table 1

Serial #	CTC	tsIBR	tsPI ₃	BRSV
L120105A	None	≥ 1.0	0.8	≥ 1.0
L121105B	63°C @ 6 hrs	0.1	0.3	0.5
L111405B	63°C@ 8 hrs	-0.2	0.5	0.5
L121105C	65°C@ 6 hrs	0.0	0.1	0.4
L111405A	65°C @ 8 hrs	0.1	0.0	0.4
L120105B*	65°C @ 8 hrs	0.5	0.0	0.0
L122005A	65°C @ 10 hrs	0.1	0.0	0.2

L122005B	65°C @ 16 hrs	0.1	0.1	0.5
L111405C	67°C @ 8 hrs	0.0	-0.2	0.4
L121105A	67°C @ 10 hrs	-0.2	0.0	0.4
L122005C	65°C @ 24 hrs	0.1	-0.2	0.2

[KEY to Table 1: CTC = Controlled Thermal Conditioning; tsIBR = temperature sensitive Infectious Bovine Rhinotracheitis; tsPI₃ = temperature sensitive Para-Influenza₃; BRSV = Bovine Respiratory Syncytial Virus]

These experiments measure viral titer loss of bacterins treated as disclosed in the table. It is generally accepted that the threshold of viral titer loss is at 0.7 (0.7 TCID₅₀/ml), as disclosed in Example 5, p. 14, ln 2. Numbers above 0.7 demonstrate that loss of viral titer is too high, and thus the bacterin is unsatisfactory. The numbers below 0.7 indicate that the preparation is non-virucidal. A decrease in viral titer loss indicates a decreased lipase activity. A decreased lipase activity results in increased emulsion stability. As one can observe from the table above, all tested regimens resulted in non-virucidal formulations and thus in more stable emulsions.

The next table (Table 2) demonstrates that the heat-treated bacterins retained acceptable antigenic activity after six months, with one exception: heat treatment at 65°C for 24 hours reduced antigenic activity against *L. canicola*.

Table 2

Lepto CTC Process Validation Serials - 6 Month Potency Results

Serial #	Antigen Content	CTC Temp	CTC Time (Hr)	Hamster Potency Results (Challenge Survivors/Total)				BCL Cattle MAT
				Canicola	Ictero	Grippe	Pomona	
L121105C	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	6	9/10	9/10	9/10	10/10	844
L111405A	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	8	9/10	9/10	10/10	9/10	1,114
L120105B	BVD1/ BVD2/ L5 (75% L5 content)	65°C	8	9/10	8/10	9/10	9/10	2,229
L122005A	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	10	9/10	9/10	9/10	9/10	735
L122005B	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	16	17/20	10/10	8/10	9/10	422
L122005C	BVD1/ BVD2/ L5	65°C	24	5/10	10/10	9/10	8/10	735
L121105A	BVD1/ BVD2/ L5	67°C	10	17/20	10/10	10/10	16/20	735
64997-62	BVD1/ BVD2/ L5 (Small Scale)	65°C	8	10/10	10/10	10/10	10/10	844

26

European Patent Application No. EP07804880
Attorney Docket PC33251A-EP

[KEY to Table 2: CTC = Controlled Thermal Conditioning; Canicola = *L. canicola*; Ictero = *L. icterohaemorrhagiae*; Grippo = *L. grippotyposa*; Pomona = *L. Pomona*; Hardjo = *L. hardjo*;
BCL Cattle MAT = Biological Control Lab Cattle Microscopic agglutination test]

These data confirm the information disclosed in the application about the treatment regimens. Referring to the paragraph bridging p. 5 and p. 6 of the application, heat regimens suitable for the present invention include temperatures from about 35 to about 80 °C, and time ranges from about 20 minutes to about 24 hours. The specification further teaches that if higher temperatures are used, then shorter incubation time is needed. Specifically disclosed treatments are about 60-70°C for about 9-10 hours; about 65-70°C for about 5-8 hours; about 65-70°C for about 1 hour, about 55-65°C for about 5-8 hours.

It is my opinion that one of ordinary skill in the art of emulsion vaccine formulation could easily envision these results from the information provided in the application (see p. 10):

Storage Temperature (12 hours)	4 °C	37 °C	45 °C	56 °C	65 °C	80 °C
Percent of Original Lipase Activity	100%	55.4%	32.5%	15.7%	10.8%	8.4%

The specification discloses treatment for 10 hours at about 65°C to about 70°C. The data in Tables 1 and 2 in the present Declaration confirm the viability of this regimen: treatment at about 67°C for 10 hours or treatment at 65°C for 16 hours results in bacterins retaining a suitable antigenic activity and more stable emulsions.

The other treatments are less harsh than 10 hours at about 65°C to about 70°C. Therefore, if bacterins have an acceptable antigenic response after being heat treated at 67°C for 10 hours, bacterins will have an acceptable antigenic response after less harsh treatments. By the same token, it was postulated that decrease of lipase activity by 50% or more would result in improved emulsion stability. The data demonstrated decrease of lipase activity after incubation at 45°C for 12 hours and after incubation at 63°C for six hours. From this information, one would be able to extrapolate that incubation for five hours at 55°C or more would result in more than 50% reduction of lipase activity.

I further note that industrial processes are conducted in big volumes of liquids which do not necessarily hold an absolute uniform temperature and all points in time. For example, warmer liquid tends to rise to the surface of the reaction vessels and cooler liquid tends to be present at the bottom. Once the heat is turned on, not all liquid would immediately reach the target temperature. In layman's terms, if one heats his house to, say 23°C, the temperature in the attic

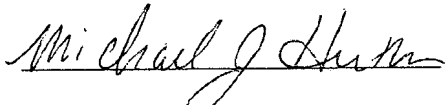
European Patent Application No. EP07804880
Attorney Docket PC33251A-EP

and in the basement of the home will not be 23°C. The temperature sensor turns on heater when temperature is below 23°C, e.g., 21°C or 22°C and turns off the heater when temperature is above 23°C, e.g., 24°C or 25°C. Further, accidents or incidents happen during industrial processes, which may render collection of bacterin after eight hours impossible or industrially impracticable. Accordingly, limiting the claims strictly to the temperature/time range of 65°C and to 8 hours would not provide suitable protection for the present invention which is in line with the application disclosure and the evidence now provided.

I hereby certify that all statements made of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true.

Respectfully submitted,

Date: 12 NOV 12



Michael J Huether, Ph.D.