

Señor Director
NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Expediente No. **12.058.153**
Asunto : Solicitud de patente para: **"COMPOSICIÓN INMUNOLÓGICA DE ACEITE EN AGUA"**
Solicitante : Merial Inc.
Fecha de solicitud : 10 de abril de 2012

RESPUESTA A EXAMEN DE PATENTABILIDAD

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 7653, notificado por fijación en lista el 28 de junio de 2016.

I. MODIFICACIONES AL PLIEGO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad el solicitante decide aportar un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. El pliego reivindicatorio se ha modificado con el fin de incluir específicamente los antígenos de FMDV en la reivindicación 1. Así mismo, la reivindicación 1 fue modificada con el fin de incluir que dichos antígenos se encuentran en una concentración de 10 µg.
2. Así mismo se han modificado las reivindicaciones con el fin de clarificar aún más la materia a ser protegida con el fin de que la persona versada en la materia pueda entender y reproducir la invención.
3. El pliego se ha modificado con el fin de incluir las proporciones de cada uno de los componentes de la composición reivindicada.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Código Postal 110221 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Código Postal 050021 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365 - COLOMBIA
BARRANQUILLA - Calle 64 No. 50-20 - Oficina 201 - Código Postal 080002 - Barrio El Prado - Tel. (57-5) 3 51 64 40 - COLOMBIA

4. El pliego se ha modificado para reemplazar la unidad de porcentaje peso/volumen de w/v a p/v.
5. Se han eliminado las reivindicaciones 8 a 10.
6. Las nuevas reivindicaciones 2 a 4 especifican los compuestos correspondientes a el surfactante hidrofílico no iónico que tiene un bajo valor de balance hidrofílico-lipofílico, el surfactante lipofílico no iónico, y el surfactante hidrofílico no iónico.
7. La nueva reivindicación 5 especifica el inmunógeno del virus de FMD.

Estas modificaciones se ajustan al artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 y no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

II. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. En primer lugar, se desea aclarar, con respecto a la objeción hecha a la expresión “por lo menos”, que dicha expresión se refiere a la cantidad de inmunógeno. En este sentido, es claro para una persona versada en la materia que la expresión “por lo menos” en la reivindicación 1 se refiere a un rango específico entre 0 y 10 µg de un inmunógeno del virus de enfermedad de pata y boca (FMDV). En este sentido una persona del oficio normalmente versada en la materia, sabría que el por lo menos objetado por su Despacho se refiere a un intervalo entre 0 y 10 µg de un componente específico. Por lo tanto, el término es claro y no es necesario eliminarlo. Así las cosas, la objeción a este respecto se debe tener por superada.
2. Debido a que la reivindicación 10 fue eliminada, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

III. ESTADO DE LA TÉCNICA

Su Despacho determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento WO2005009462 titulado "New vaccine formulations" que se relaciona con una emulsión aceite agua que comprende un agente inmunógeno inactivado seleccionado de *M. hyopneumoniae* o circovirus tipo 2 porcino o combinaciones de estos, un aceite mineral, un surfactante lipófilo no iónico, un surfactante hidrófilo no iónico.
2. D2, referido al documento ES8801583A1 titulado "Oil-adjuvated vaccine and its manufacturing process" que se relaciona con una vacuna que contiene una solución acuosa de antígeno y una emulsión de coadyuvante, caracterizada porque contiene un aceite oleato de sorbitan de origen animal o vegetal, un aceite mineral, saponina, hidróxido de aluminio entre otros componentes.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. En primer lugar, tomando D1 como la técnica del arte previo más cercana a la invención, es importante señalar que la diferencia es la inclusión de una solución acuosa que comprende de 0,35 mg/dosis a 3 mg/dosis de saponina y una solución acuosa que comprende de 0,065% p/v a 1,0% p/v de hidróxido de aluminio. Así las cosas, mi representada encontró sorprendentemente que la inclusión de estos dos componentes dio como resultado una emulsión de vacuna estable, segura y eficaz. Estas ventajas se pueden ver a partir de los ejemplos de la presente solicitud.
2. El Ejemplo 3 es un estudio sobre la estabilidad de las formulaciones de vacuna de acuerdo con la invención actualmente reivindicada, es decir, el tiempo durante el cual las formulaciones permanecen como emulsiones de aceite en agua. De esta forma, la página 48, segundo párrafo, describe que "la presencia de hidróxido de Aluminio proporciona estabilidad de vacuna incrementada especialmente cuando se utiliza la concentración más alta de antígenos", y en la página 48, líneas 11-21 reconoce que el hidróxido de aluminio en estas formulaciones que contienen antígeno más alto puede aumentar el tiempo de

estabilidad de aceite/agua de alrededor de 3-6 meses a un máximo de 24 meses (por ejemplo, la estabilidad de la formulación 13 en la Tabla 2).

3. Ahora bien, el Ejemplo 4 también es un estudio de estabilidad y reporta en las páginas 49-53 que el aumento de la temperatura de inversión de fase observada con las formulaciones de saponina con adyuvante (ensayos 3, 4, 6, 7, 9 y 10 (ensayos 6, 7, 9 y 10 incluyen también hidróxido de aluminio)) constituye una mejora con respecto a la estabilidad de las formulaciones no adyuvantadas con saponina.

4. En el Ejemplo 7, la Tabla 15 muestra que la vacuna 0 (incluyendo tanto saponina e hidróxido de aluminio) protegió más cerdos contra la FMD que las vacunas de la Banda C (incluyendo sólo el hidróxido de aluminio) en todos los volúmenes de dosificación. La Tabla 16 entonces muestra que la vacuna 0 tenía valores mucho más altos para DP50, IC95- y IC95 + que ambas vacunas B y C.

Por lo tanto, es evidente que la inclusión de ambos saponina e hidróxido de aluminio en la composición de vacuna resulte en la única mezcla de eficacia y estabilidad.

Además se observa que a diferencia de la composición de vacuna de D1, la invención actualmente reivindicada proporciona una emulsión que es estable durante al menos 24 meses. **El hecho de que la emulsión de D1 no demuestra este alto nivel de estabilidad puede verse en la siguiente tabla.** Esta tabla se copia de la página 2 del anexo 1 presentado ante la respuesta de 7 de enero de 2010 a la OEP (Oficina Europea de Patentes) para la solicitud de la Fase Regional Europea relacionada No. 06.740.939,1. Una copia del Anexo 1 también se adjunta a la presente.

Tiempo en meses	Apariencia	PIT en °C	Tamaño de granulometría en µm
0	W/H	38.5	0.152 - monomodal
1	W/H	37.5	0.152 - monomodal
3	W/H	36.5	0.159 - monomodal
6	W/H	34	0.155 - monomodal
9	W/H	32	0.159 - monomodal

14	W/H	30.5	0.159 - monomodal
16	Múltiples capas	26	1.75 – poblaciones múltiples

Esta tabla contiene los resultados de estabilidad para la vacuna A que contiene la emulsión TS6, tal como se describe en el Ejemplo 1 de D1, y demuestra que las formulaciones de D1 se descomponen entre 14 y 16 meses. Estos datos también están en total acuerdo con las enseñanzas de D1 en la página 21, 4o párrafo completo que señala que "las vacunas TS6 son estables durante al menos un año a 5°C".

Por lo tanto, el problema que resuelve la invención en vista de D1 es la provisión de una composición de vacuna estable, segura y eficaz que comprende una emulsión que es estable durante al menos 24 meses. Sin embargo, la solución proporcionada por la invención reivindicada actualmente no es evidente a partir del arte previo.

En primer lugar como se señaló anteriormente, D1 conduce el experto lejos de incluir saponina en sus formulaciones de vacunas. Existe una clara enseñanza en la página 10, último párrafo de no incluir este componente en particular.

Así, tampoco hay ninguna enseñanza directa en D1 para incluir hidróxido de aluminio, y ciertamente nada que sugiera o indique que la inclusión de tanto saponina e hidróxido de aluminio en los intervalos citados en la reivindicación 1 modificada daría lugar a una estabilidad de la emulsión mejorada de al menos 24 meses. De esta forma, las reivindicaciones modificadas son inventivas en vista de D1. En este sentido es importante mencionar que D2 no subsana esta deficiencia de D1.

5. Como se ha discutido en argumentos de respuesta a acciones oficiales anteriores, mi representada ha determinado a través de la experimentación no rutinaria que un inicio rápido de la inmunidad se obtiene mediante la inclusión en las emulsiones rangos críticos de saponina e hidróxido de aluminio (por favor ver la Tabla 12, la cual se reproduce a continuación para una mejor referencia). El solicitante ha modificado la reivindicación 1 para recitar estos rangos críticos, que se encuentran en las emulsiones G5 y G7. Como se indica más adelante, estas gamas de saponina e hidróxido de aluminio eran críticas para la rápida aparición observada de anticuerpos neutralizantes. Estos resultados inesperados y

sorprendentes que no se podrían haber anticipado de manera razonable en vista de las enseñanzas combinadas de D1 y D2.

Tabla 12

Grupo de Animales	Formulación de Vacuna	Antígeno (µg/dosis)	Saponina (mg/dosis)	Algel	Datos del Título del Anticuerpo Promedio		
					Estadística	D21	D44
G1	A	0	0	0	Media	0.75	0.67
					Dsv. Estándar	0.26	0.26
G2	B	10	0	0	Media	1.45	3.17
					Dsv. Estándar	0.50	0.48
G3	C	10	0	0.37	Media	1.40	2.92
					Dsv. Estándar	0.18	0.31
G4	D	10	0.7	0	Media	1.60	3.12
					Dsv. Estándar	0.31	0.42
G5	E	10	0.7	0.37	Media	1.87	3.20
					Dsv. Estándar	0.69	0.45
G6	F	10	1.3	0	Media	1.40	3.41
					Dsv. Estándar	0.37	0.27
G7	G	10	1.3	0.37	Media	1.80	3.37
					Dsv. Estándar	0.22	0.43
G8	H	10	2.7	0	Media	1.72	3.47
					Dsv. Estándar	0.66	0.30
G9	1	10	2.7	0.37	Media	1.47	2.97
					Dsv. Estándar	0.18	0.57
G10	No Vacunado	-	-	-	Media	0.67	0.67
					Dsv. Estándar	0.17	0.09

6. Por otro lado, a pesar de que D2 mostraba el uso de saponina e hidróxido de aluminio, es claro que dicho documento señalaba que la inclusión de las mismas producía una mayor estimulación de inmunidad, mientras que la presente invención divulga una mayor estabilidad de la vacuna. Por lo tanto, una persona versada en la materia nunca habría estado motivada a incluir la saponina e hidróxido de aluminio de D2 en D1, ya que no existía sugerencia en D2 de que dichos componentes proporcionan una mayor estabilidad de las vacunas. En consecuencia, el experto en la técnica no habría llegado a la presente invención a partir de la combinación de D1 y D2.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y

tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente solicitud tiene nivel inventivo en vista de los documentos D1 y D2 del estado de la técnica citados por el Examinador.

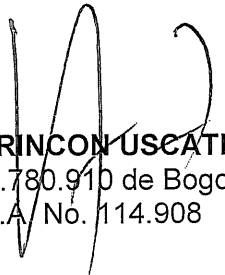
V. PETICIÓN

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, se solicita proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

VI. ANEXOS

Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 7 reivindicaciones.

Señor Director,


ANDRES RINCON USCATEGUI
C.C. 79.780.910 de Bogotá
T.P.A. No. 114.908

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna de emulsión de aceite en agua (O/W) inyectable, que comprende:

- (i) una solución acuosa que comprende por lo menos 10 µg de un inmunógeno del virus de enfermedad de pata y boca (FMDV);
- (ii) una solución acuosa que comprende saponina en la cantidad de 0.7 mg/dosis a 1.3 mg/dosis;
- (iii) una solución acuosa que comprende hidróxido de aluminio en la cantidad de 0.37% p/v a 0.42% p/v;
- (iv) un aceite mineral que está presente a una concentración de 20% a 40% (v/v);
- (v) un surfactante lipofílico no iónico, en donde el surfactante lipofílico no iónico está presente en la cantidad de 0.1% a 2.5% expresado como un peso por volumen de la emulsión (p/v);
- (vi) un surfactante hidrofílico no iónico que tiene un alto valor de balance hidrofílico-lipofílico entre 13 y 40 seleccionado de monoésteres de ácido graso etoxilado de sorbitán, ácidos grasos etoxilados, y combinaciones de los mismos, en donde el surfactante hidrofílico no iónico que tiene un alto valor de balance hidrofílico-lipofílico está presente en la cantidad de 0.1% a 1.5% expresado como un peso por volumen de la emulsión (p/v); y
- (vii) un surfactante hidrofílico no iónico que tiene un bajo valor de balance hidrofílico-lipofílico entre 9 y 13 seleccionado de triésteres de ácido graso etoxilados de sorbitán, diésteres de ácido graso etoxilados de sorbitán, monoésteres de ácido graso etoxilados de sorbitán, ácidos

grasos etoxilados, aceite de ricino etoxilado y combinaciones de los mismos, en donde el surfactante hidrofílico no iónico que tiene un bajo valor de balance hidrofílico-lipofílico presente en la cantidad de 1% a 8% expresado como un peso por volumen de la emulsión (p/v);

en donde el porcentaje de los surfactantes es de 4% a 8% p/v;

en donde el balance hidrofílico-lipofílico final de la emulsión es de 9 a 12; y

en donde el aceite consiste en aceite de parafina;

en donde la emulsión tiene una temperatura de inversión de fase de entre 33°C a 46°C.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el surfactante hidrofílico no iónico que tiene un bajo valor de balance hidrofílico-lipofílico se selecciona del grupo que consiste de triésteres de ácido graso etoxilados de sorbitán, y en donde el éster de dicho éster de ácido graso etoxilado se selecciona del grupo que consiste de oleato, palmitato, estearato, isostearato, laurato y combinaciones de los mismos.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el surfactante lipofílico no iónico se selecciona del grupo que consiste de ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y en donde el éster de los ésteres de ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste de oleato, palmitato, estearato, isostearato, laurato y combinaciones de los mismos.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el surfactante hidrofílico no iónico que tiene un alto valor de balance hidrofílico-lipofílico se selecciona del grupo que consiste de monoésteres de ácido graso etoxilado de sorbitán, y en donde el monoéster etoxilado de sorbitán se selecciona del grupo que consiste de monolaurato de sorbitán etoxilado, monopalmitato de sorbitán etoxilado, monoestearato de sorbitán etoxilado, monoleato de sorbitán etoxilado, y combinaciones de los mismos.

5. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el inmunógeno del virus de FMD es un virus de FMD inactivado.

6. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende 0.6% p/v de monoleato de sorbitán, 3.4% p/v de trioleato de sorbitán, 29% v/v de aceite de parafina, y 7.5% p/v de monoleato de sorbitán (20 OE).

7. El uso de la composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para inducir una respuesta inmunológica en un animal contra un patógeno.