

P-4124

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **14-028.640**

Solicitud de patente a nombre de **TAKEDA VACCINES, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad TAKEDA VACCINES, INC., domiciliada en Montana, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11467** notificado el 14 de octubre de 2016, relacionado con concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el día 10 de enero de 2017, atentamente me permito manifestar:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 15 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se incorporó el contenido de las anteriores reivindicaciones 11 y 13 en la reivindicación 1, permitiendo definir con mayor claridad y concisión los Novovirus.
- 1.2** Se incorporó el contenido de la anterior reivindicación 9 en la nueva reivindicación 6, definiendo la concentración de la sal farmacéuticamente aceptable.

-
- 1.3** En vista de lo anterior, no se incluyen las anteriores reivindicaciones 9 y 11 a 13. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas.
- 1.4** La nueva reivindicación 11 (anterior reivindicación 15) fue modificada para recitar que las proteínas cápsidas tienen la secuencia de SEQ ID NO: 1, según el soporte que provee la descripción.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad y nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de cláusulas que el originalmente presentado y es en esencia el mismo objeto pero más limitado y definido con mayor claridad.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

El examinador consideró que las reivindicaciones 1 y 11 a 15 no eran claras. Específicamente, el examinador afirmó que los VLP recitados en la reivindicación 1 no se encontraban claramente definidos y también sugirió que la reivindicación 15 carecía de la composición completa de aminoácidos (SEQ ID NO). En respuesta, el cliente ha incorporado las limitaciones descritas en las anteriores reivindicaciones 11 y 13 en la reivindicación 1 para recitar que *“el primer genogrupo de Norovirus es genogrupo I y el segundo genogrupo de Norovirus es genogrupo II”*. Del mismo modo,

se incorporó la SEQ ID. NO:1 en la nueva reivindicación 11, la cual describe la secuencia de aminoácidos de la proteína de la cápside VLP del genogrupo II de Norovirus.

El examinador también afirmó que la reivindicación 1 no es clara y que carece de soporte porque la expresión “*en donde dicho amortiguador*” parece referirse a un tercer componente de la composición. En este sentido, respetuosamente nos apartamos de la opinión del examinador, toda vez que la expresión “*en donde dicho amortiguador*” es lo suficientemente clara para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Particularmente, dicha persona puede determinar que la composición reivindicada comprende tres componentes, a saber, un primer VLP monovalente derivado de un primer genogrupo de Norovirus, un segundo VLP monovalente derivado de un segundo genogrupo de Norovirus, y amortiguadores (ver, por ejemplo, párrafo [0048] de la descripción).

De otro lado, el examinador sugirió que los solicitantes debían recitar solamente el amortiguador de L-histidina en la reivindicación 1 porque el ejemplo en la memoria descriptiva sólo tiene los datos para L-histidina, pero no para imidazol. En respuesta, el cliente presenta más adelante datos adicionales de una serie de estudios que tienen como objetivo identificar los excipientes de amortiguador apropiados para formulaciones que comprenden VLP de diferentes genogrupos (formulaciones que comprenden tanto VLP de norovirus GI.1 como VLP de norovirus GII.4). Específicamente, la Figura 2 muestra que a diferencia de una serie de amortiguadores (por ejemplo, Tris, ácido succínico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido glutámico/arginina y amortiguadores de fosfato), un amortiguador que contiene L-histidina o un amortiguador que contiene imidazol permite estabilizar la estructura de VLP de GI.1 y VLP de GII.4. Por lo tanto, tanto la L-histidina como el imidazol tienen suficiente soporte.

De esta manera, la reivindicación 1 es clara, concisa y tiene soporte.

El examinador también objetó la reivindicación 6 porque las sales farmacéuticamente aceptables no se definen mediante sus proporciones. En respuesta, se han incorporado las limitaciones de concentración indicadas en la anterior reivindicación 9. Así, se supera esta objeción.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye 15 reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico la falta de nivel inventivo de las anteriores reivindicaciones 1 a 19 a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos US 2010/0266636 (D1) y US 6251678 (D3).

A este respecto, me permito indicar que el artículo 18 de la Decisión 486 establece que *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo NO es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. El análisis de nivel inventivo debe demostrar la obviedad de la invención y establecer cómo ésta no contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace necesario demostrar que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Considerando la anterior definición, es deseo del solicitante señalar que la combinación de las enseñanzas de D1 y D3 no hace obvia la presente invención.

El examinador afirma que D1 enseña una composición que comprende antígenos de Norovirus como VLP monovalentes derivadas de un genogrupo I de Norovirus y un genogrupo II de Norovirus. Sin embargo, D1 no sugiere ni enseña el uso de L-histidina o imidazol como amortiguadores.

Por su parte, el examinador afirma que D3 describe una formulación de vacuna de papilomavirus humano (HPV) y el uso de un amortiguador de histidina.

En este sentido, se llama la atención del examinador frente al hecho que la determinación de amortiguadores óptimos para uso en una composición de vacuna requiere una gran cantidad de experimentación, ya que los efectos sobre la solubilidad y la estabilidad de un antígeno vacunal generalmente no pueden predecirse basándose en otras vacunas que comprenden otros virus o tipos de antígeno.

Los resultados experimentales presentados a continuación y los datos obtenidos permiten determinar que se requiere una experimentación extensa a fin de establecer los tipos de amortiguadores y los valores de pH específicamente adecuados para el genogrupo I de Norovirus y el genogrupo II:

4.1 Resultados experimentales adicionales

Figura 1. Pantalla pH de amortiguador para las sustancias de fármaco VLP de Norovirus GI.1 y GII.4. Las muestras se mezclaron suavemente y se ensayaron para el contenido de proteína total mediante espectrometría de absorbancia de UV a 280 nm. Las barras representan la concentración de proteína del sobrenadante después de la centrifugación de muestras almacenadas en amortiguador al pH indicado (no se obtuvieron datos de VLP de GII.4 para pH3).

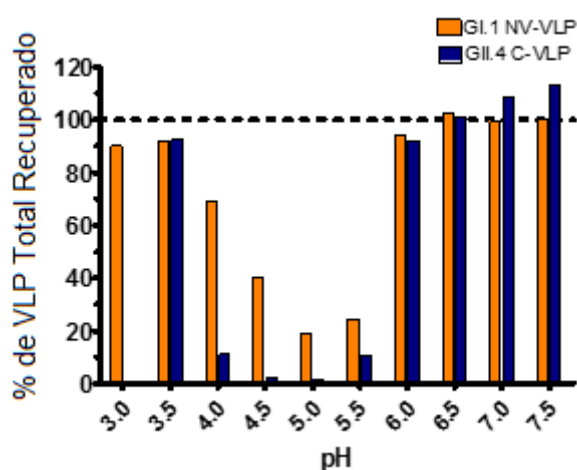


Tabla 1. Amortiguadores, rangos de pH e intervalos de ensayo. Los valores de pH ensayados se limitaron a los intervalos de amortiguación efectivos de los excipientes, y se basaron aproximadamente en la unidad de pH de $pK_a \pm 1$.

Excipiente	pH ensayado			Intervalo de ensayo (días)
20 mM L-histidina	6,0	6,5	7,0	0, 3, 7, 13, 21,67
20 mM Imidazol	6,0	6,5	7,0	
20 mM Ácido succínico	6,0	6,5	X	
20 mM Ácido cítrico	6,0	6,5	7,0	
20 mM Tris	X	6,5	7,0	

Figura 2. Dispersión dinámica de la luz (DLS) de VLP DS en el tiempo. Las filas superior e inferior de los gráficos representan la misma escala logarítmica, datos promedio de los diámetros Efectivo (Superior) o NNLS para GI.1 NV-VLP (columna izquierda) o GII.4 C-VLP (columna derecha). Los excipientes de amortiguador y el pH con los iconos correspondientes se muestran a la derecha de los gráficos.

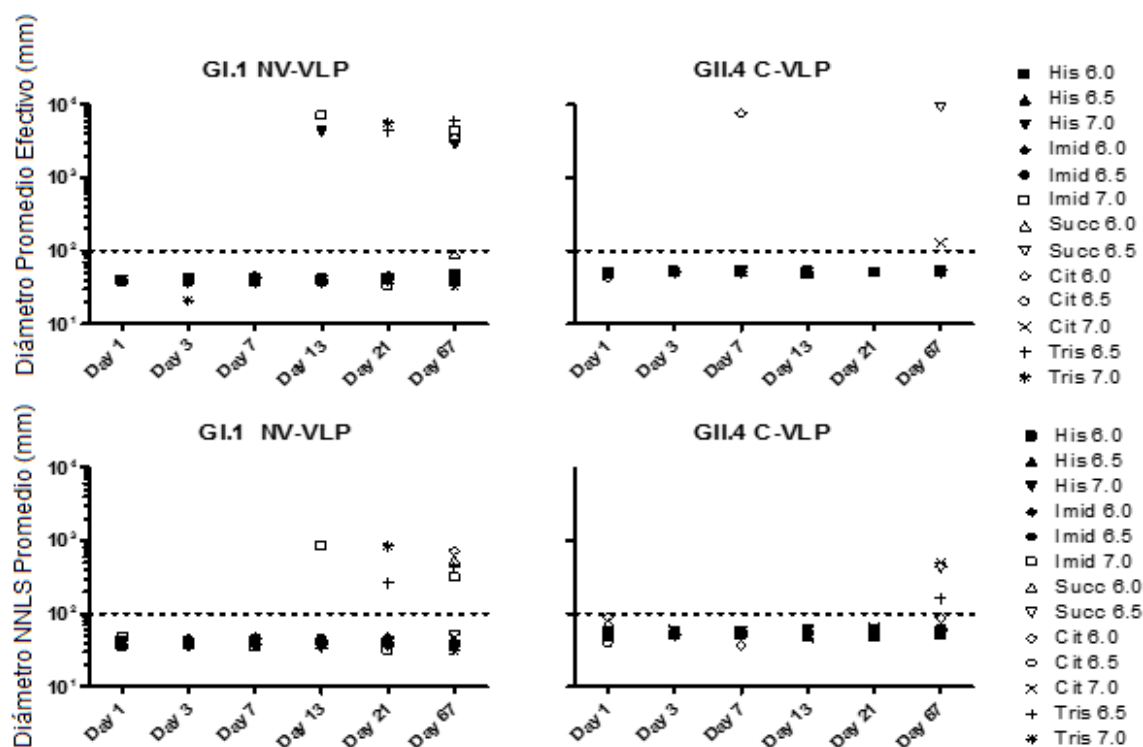


Tabla 2. Adsorción de Noro VLP a Al-(OH)₃ en GI.1 y GII.4 en presencia de amortiguador de fosfato o histidina. Las concentraciones de VLP se determinaron por análisis RP-HPLC.

VLP	VLP Total (μg/mL)	VLP en sobrenadante (μg/mL)	* VLP adsorbido (μg/mL)	** % VLP adsorbido	Amortiguador
GI.1 NV-VLP	103	No detectado	103	100	20 mM His, 147 mM NaCl pH 6,8
	88	70	18	20	12 mM Fosfatos, 134 mM NaCl, 2.6 mM KCl pH 7,4
GII.4 C-VLP	109	No detectado	109	100	20 mM His, 155 mM NaCl pH 6,8
	93	66	27	29	12 mM Fosfatos, 143 mM NaCl, 2.6 mM KCl pH 7,4

*VLP adsorbido a Al = VLP Total - VLP en sobrenadante

** % adsorbido a Al = VLP adsorbido a Al/VLP Total * 100

Figura 3. Concentración de la proteína VLP GI.1 y GII.4 de las fracciones sobrenadantes por espectroscopia A280nm. El eje de la abscisa muestra el tratamiento de la VLP; El eje de ordenadas muestra el porcentaje del material de partida que permaneció en la fracción sobrenadante después de mezclar y centrifugar.

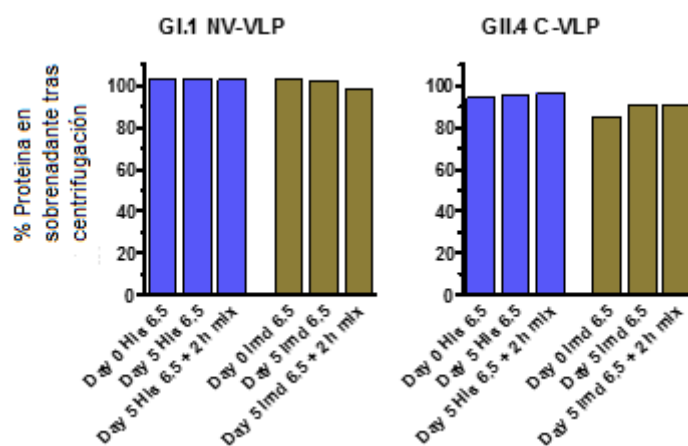


Figura 4. Diámetro promedio por DLS de las fracciones sobrenadantes para VLP GI.1 y GII.4. El eje de la abscisa muestra el tratamiento de la VLP; El eje de ordenadas muestra el diámetro promedio determinado por NNLS después de una mezcla de 360° y centrifugación.

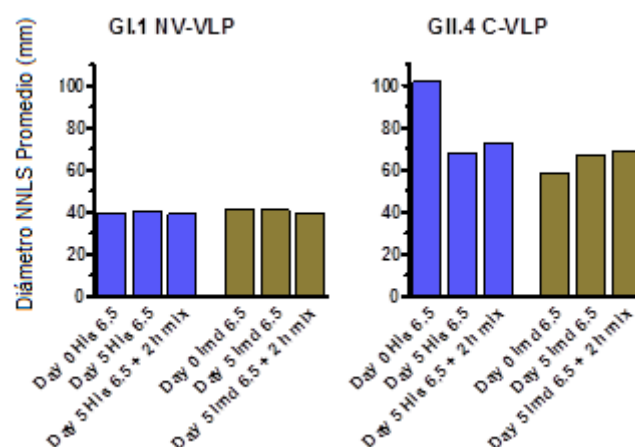


Figura 5. Adsorción de NV-VLP de GI.1 y C-VLP de GII.4 a $\text{Al}(\text{OH})_3$ de 1,0 mg/mL en amortiguador His o Imidazol. Los VLP DS se añadieron al $\text{Al}(\text{OH})_3$ y se mezclaron mediante una suave inversión de 360° durante 2 h a 4°C . Las muestras se centrifugaron a continuación a $14.100 \times g$ durante 2 min y las fracciones sobrenadantes se ensayaron para determinar la proteína mediante espectroscopia $A_{280\text{nm}}$. Los datos mostrados en el panel izquierdo son las isoterma de adsorción generadas para NV-VLP a 1,0 mg de Al a una concentración de 0,5 mg/ml en amortiguador His (triángulos) o imidazol (cuadrados). El contenido de proteína VLP de la mezcla de reacción frente a la cantidad adsorbida a Al se muestra en abscisas y ordenadas, respectivamente. El panel derecho muestra los mismos datos graficados como % de proteína adsorbida.

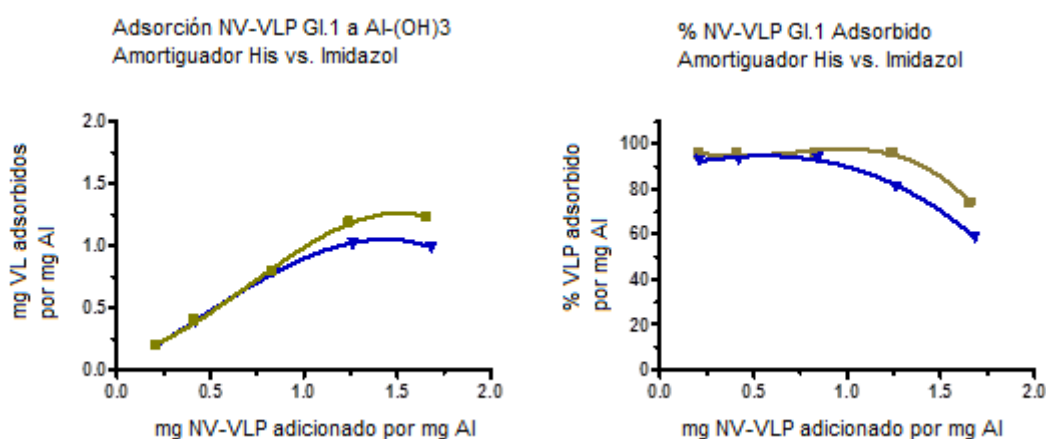
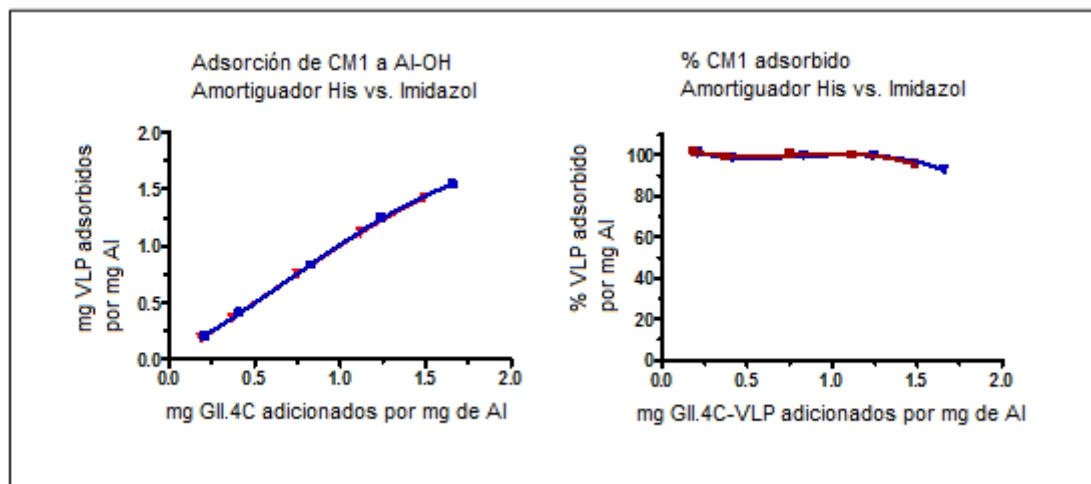


Figura 6. Adsorción de NV-VLP GI.1 a 1 mg/mL de adyuvante de Al en amortiguador His versus amortiguador imidazol. Los datos mostrados en el panel izquierdo son las isoterma de adsorción de GII.4C-VLP a 0,5 mg de Al a una

concentración de 1 mg/ml en amortiguador His (círculos) o imidazol (triángulos). El contenido de proteína VLP de la mezcla de reacción frente a la cantidad adsorbida al Al se muestra en abscisas y ordenadas, respectivamente. El panel derecho muestra los mismos datos graficados como % de proteína adsorbida.



4.2 Conclusiones

Tal como se mencionó anteriormente, la persona del oficio normalmente versada en la materia puede reconocer la necesidad de una experimentación exhaustiva a fin de establecer los tipos de amortiguadores y los valores de pH específicamente adecuados para el genogrupo I de Norovirus y el genogrupo II.

Además, D3 también demuestra la necesidad de investigar el efecto del pH sobre la estabilidad de los HPV cuando se usan amortiguadores y revela que las VLP de HPV son estables sólo dentro de un cierto intervalo de valores de pH (D3: columna 3, líneas 9-16).

Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia que tiene acceso a los documentos D1 y D3 no podría llegar a la composición amortiguadora de Norovirus como se reivindica en la presente solicitud.

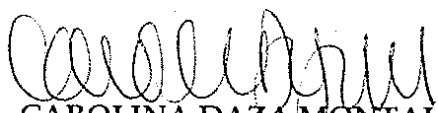
Consecuentemente, la combinación de D1 y D3 no afecta el nivel inventivo de la presente solicitud y la objeción del examinador se supera.

De esta forma, se demuestra que las nuevas reivindicaciones 1 a 15 cumplen con el requisito de nivel inventivo según los lineamientos del artículo 18 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: *“Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos”*, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye 15 reivindicaciones.