

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Bibiana Agudelo
Ana María Frieri
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Mauricio Ávila
Isabella Herrera
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Catalina Jiménez
Daniela González
Gina A. Arias
Liliana Galindo
Wilson J. Espíndola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Francisco J. Tenjo
Jorge A. Calderón
Alejandro Becerra
Luis E. Otero
Laura J. Parra
Juan David Rocha
María A. Troncoso
Laura M. Becerra
Karen L. García
Daniel Trujillo

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana Arroyave
Daniel R. Durango
Laura Múnera
María A. Buelvas
Cristian H. Ocampo
Sara López Chacón
Álvaro Andrés Fonseca

Barranquilla
Beatriz E. Morales
José J. Dangond
Iván D. Herrera

Bucaramanga
Javier F. Arellano
Viviana A. Salamanca

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. 13-019.546
Solicitud de Patente de Invención titulada: “MÉTODO PARA INACTIVAR VIRUS DE LA VARICELA ZÓSTER (VVZ) INACTIVADO”.
Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.
Nuestra Ref.: P2013/000022

RESPUESTA AL OFICIO No. 13599, NOTIFICADO EL 28 DE NOVIEMBRE DE 2016
(TERCER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 1 a 12 carecen de nivel inventivo a la luz de las patentes US6214354 (D1), WO2001087357 (D3) y el capítulo de libro “*Varicella-zóster vaccine*¹” (D4).

i) El Examinador compara las características técnicas esenciales de la Reivindicación 1 con D3 y D1 y concluye que D3 es el estado del arte más cercano a la Reivindicación 1, porque divulga un método de inactivación de contaminantes microbianos, particularmente materiales proteínicos derivados de organismos biológicos, los cuales son liofilizados antes de ser expuestos a una dosis alta de radiación gamma (es decir, mayor que 3 kGy/hr), en condiciones que preservan la actividad biológica de dichos materiales (Pág. 3, líneas 20 a 26). La preservación de la actividad se consigue mediante diversos mecanismos tales como

¹ Gershon A. *Varicella-zoster vaccine*, capítulo 70 en *Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis*. Editores: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al. Cambridge University Press; 2007.

la inclusión de uno o más estabilizadores en el material liofilizado y/o liofilizando el material hasta que presente una humedad residual baja. Los materiales biológicos procesados conservan su actividad biológica, permitiendo su uso particular después de la exposición a la radiación gamma (Pág. 3, líneas 26 a 29). En realizaciones particulares se indica que el contaminante microbiano se refiere a un material celular, el cual puede ser un virus (Pág. 7, líneas 7 a 13), los cuales son típicamente más resistentes a la inactivación por radiación gamma, por lo cual la cantidad eficaz de radiación que normalmente se debe irradiar, para la mayoría de los virus, puede estar cercana a los 15kGy (Pág. 8, líneas 1 a 14). La radiación gamma se proporciona al material proteínico liofilizado a través de la exposición de la muestra a una fuente de ^{60}Co , en donde la velocidad de dosis máxima es cercana a 17kGy/hr (Pág. 15, líneas 10 a 17).

Para el Examinador, la diferencia entre la Reivindicación 1, y D3, consiste en que el virus de la solicitud es un virus de varicela zóster (VVZ). El efecto que logra el inactivar el virus de varicela zóster (VVZ), es obtener bajos niveles de infectividad residual, conservando la inmunogenicidad y antigenicidad de un virus no inactivado (Pág. 19 y 21, Ejemplos 5, 7 y 8, Radicado N° 13-019546- 00000-0000).

Por lo tanto, el Examinador formula el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención como: *“Cómo modificar el método de inactivación divulgado en el documento D3 para preparar un virus de varicela zóster (VVZ) inactivado.”*

Sin embargo, según el análisis del Examinador, D1 ya divulgaba un virus de varicela zóster inactivo (VVZ) específicamente de la cepa Oka, identificada con el número de depósito ATCC # 795, comercialmente disponible como VARIVAX® (Col. 4, líneas 14 a 21), la cual ha sido utilizada en la preparación de una vacuna que comprende un VVZ vivo atenuado (la cual fue almacenada en un estado liofilizado) (Col. 9, ejemplo 7); o un VVZ inactivado a partir de técnicas conocidas en el arte tales como la exposición a la radiación gamma en un tiempo e intensidad conocidas, siempre y cuando la integridad antigénica del virus no se vea comprometida; o a partir de un proceso de inactivación por calor (Col. 4, líneas 26 a 32 – Col. 6 y 7, Ejemplo 2). Los resultados de la inactivación del VVZ establecieron bajos niveles de infectividad residual, obteniendo 2,4 UFP/ml (Col. 7, líneas 14 a 22). Además se indica que se consigue una mejora sustancial de la respuesta inmunogénica mediada por células, al suministrar un VVZ inactivado en personas con riesgo de desarrollar herpes zóster (Col. 7, líneas 36 a 62).

El Examinador añade que una persona medianamente versada en la materia tendría la suficiente motivación de emplear la sugerencia de inactivar el virus de varicela zóster (VVZ) de la cepa

Oka, a partir de la exposición de una muestra a la radicación gamma tal y como lo divulga D1 (Col. 4, líneas 26 a 32 – Col. 6 y 7, Ejemplo 2), y esperar con gran probabilidad de éxito que si aplica la metodología para la inactivación de virus, que comprende las etapas y condiciones específicas de exponer una muestra a una dosis alta de radicación gamma (Proporcionada por una fuente de ^{60}Co) (Pág. 15, líneas 10 a 17), la cual es cercana a los 15KGy (se resalta que se preserva su actividad biológica) divulgada en el documento D3; se pueda producir de manera rutinaria un VVZ inactivo con las mismas propiedades de la invención, relacionadas con bajos niveles de infectividad residual, e inmunogenicidad y antigenicidad similar a la de un virus VVZ que no ha sido inactivado.

Por lo tanto, el Examinador concluye que la persona normalmente versada en la materia, incluiría el virus de varicela zóster (VVZ) específicamente de la cepa Oka, identificada con el número de depósito ATCC # 795 divulgado en D2, y la metodología para la inactivación de un virus, que comprende las etapas de exponer una muestra a una dosis alta de radicación gamma (Proporcionada por una fuente de ^{60}Co) de D3, y arribaría al objeto de la Reivindicación 1 de manera obvia.

Dado que las Reivindicaciones 2 a 12 no mencionan alguna característica que haga inventivo el método de la Reivindicación 1, se considera que tampoco tienen nivel inventivo.

ii) Por otra parte, el Examinador realiza la comparación de las características técnicas esenciales de la Reivindicación 1 con D3 y D4, y considerando a D3 como el estado del arte más cercano a la Reivindicación 1, con los mismos argumentos mencionados en el numeral anterior, agrega que D4, ya divulgaba un virus de varicela zóster (VVZ) específicamente de la cepa Oka, el cual ha sido empleado en la producción de vacunas VVZ, útiles para prevenir el desarrollo de herpes zóster en individuos sanos mayores de 60 años (Pág. 20/34, Col. 2). También se indica que se realizaron estudios adicionales con el objetivo de tratar de incrementar la respuesta CMI (inmunidad mediada por células) frente al virus VVZ en pacientes altamente inmunocomprometidos, que están inclusive en más alto riesgo de desarrollar herpes zóster que pacientes con avanzada edad. En este caso se prefirió emplear una vacuna que comprendiera un VVZ inactivo (debido al riesgo de inducir otra grave infección VVZ con una vacuna viva) (Pág., 19/34, Col. 2).

El Examinador concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el virus de varicela zóster (VVZ) inactivo, el cual demostró su efectividad para incrementar la respuesta CMI (inmunidad mediada por células) frente al virus VVZ en pacientes altamente

inmunocomprometidos divulgado en el documento D4, y las enseñanzas del método de inactivación de un virus, que comprende la exposición por ejemplo de dicho virus VVZ a una dosis alta de radiación gamma (proporcionada por una fuente de ^{60}Co), en donde ya se conoce que normalmente la radiación eficaz a la que debe estar expuesta un virus para su inactivación, preservando su actividad biológica, puede estar cercana a los 15KGy divulgadas en el documento D3; y esperar con gran probabilidad de éxito inactivar completamente la muestra que comprende el virus VVZ, manteniendo su actividad biológica y garantizando así la generación de una respuesta inmune efectiva; por lo cual el objeto reclamado en la Reivindicación 1 de la solicitud, no presenta altura inventiva.

b- En primer lugar, me permito señalar que la Reivindicación 1 reclama “*Un método de preparación de un virus de varicela zóster (VVZ) inactivado que comprende:*

irradiar con radiación gamma una muestra que comprende un VVZ, usando de 10 a 25 kGy de radiación gamma,

en donde la radiación gamma se proporciona a la muestra mediante la exposición de la muestra a rayos de ^{60}Co ”.

Es decir, el objetivo principal de la presente invención consiste en proveer un método para preparar un material biológico inactivado que corresponde al virus de varicela zoster (VVZ), mediante irradiación de dicho material con radiación gamma.

Teniendo claro el alcance de la materia ahora reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar nuevamente el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)². La Guía de la SIC señala que “*Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”* (subrayado fuera de texto).

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

² Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC, 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134

Para el presente caso, consideraré a D3 como el arte previo más cercano tal como lo realiza el Examinador, pues éste divulga de forma general métodos para la inactivación de contaminantes microbianos en materiales proteicos a la vez que se preserva la actividad de dichos materiales. El material proteico se expone a radiación gamma a una alta dosis de irradiación (Abstract).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre la materia divulgada en D3 y la materia reclamada en la presente solicitud no consiste solo en que el virus de la solicitud es un virus de varicela zóster (VVZ), como erróneamente lo afirma el Examinador, sino también en que el método de D3 tiene como finalidad la inactivación de materiales microbianos que se presentan como contaminantes de un material proteico, a la vez que se preserva la actividad de dicho material proteico, mientras que el método de la invención tiene como objetivo la inactivación del propio virus que es el material activo de tal manera que éste carezca de infectividad residual pero conserve la inmunogenicidad y antigenicidad de una muestra no inactivada. Adicionalmente, el método de D3 utiliza dosis de radiación gamma entre 18 y 60kGy, mientras que el método de la invención utiliza de 10 a 25kGy de radiación gamma.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Tal como se puede observar en la Tabla 1 del Ejemplo 2 de D3, el número de reducciones logarítmicas (Log10) en la viabilidad del PVP que se lograron con una radiación de 40 kGy fue de 4.59. La viabilidad de VVZ se midió bajo condiciones de liofilización en Merck, y se encontró una reducción logarítmica de 4.59 (Log 10) después de una dosis de apenas 10,5 kGy (la carga inicial promedio del vial fue de $10^{4.46}$, con un rango de $10^{4.20} - 10^{4.63}$).

La Figura 1 de la presente solicitud, demuestra una reducción logarítmica de 4.59 (Log 10) después de aproximadamente 7.7kGy. Este número es un estimado con base en los datos de la figura. De hecho, haber irradiado el VVZ liofilizado con 40 kGy habría sido excesivo. Adicionalmente es importante notar que los datos de la Figura 1, corresponden a unidades de logaritmo natural (Ln), mientras que los de la tabla 1 de D3 se encuentran en unidades de logaritmo decimal (Log 10). Cuando se comparan los datos de la Figura 1, la cual fue generada por separado por Merck, con los datos de la Tabla 1 de D3, es posible sugerir que el PVP fue mucho más resistente a la radiación que el VVZ.

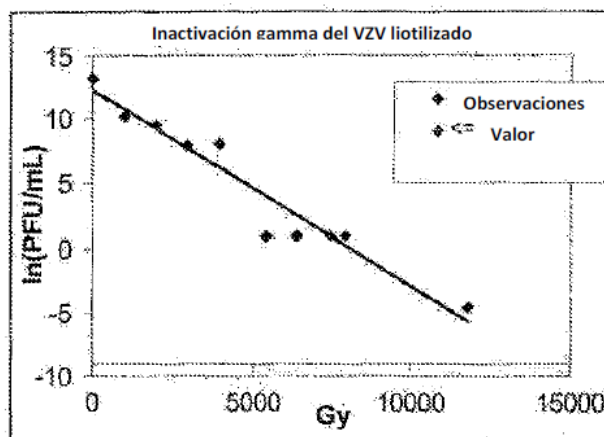


Figura 1

La clara diferencia entre las sensibilidades a la radiación de PVP y el VVZ permite demostrar que, como cualquier persona medianamente versada en la materia entendería, las diferencias en la estructura y biología de los virus hacen que cualquier sugerencia relativa a la cantidad de radiación necesaria para inactivar un virus no necesariamente sea aplicable a otros virus. Las características estructurales y biológicas de diferentes virus pueden afectar la sensibilidad a la radiación en formas impredecibles.

Por lo anterior, el Examinador no puede pretender que D3, el cual se refiere a VPP, proporcione alguna guía sustancial para una persona medianamente versada en la materia interesada en inactivar VVZ.

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

El problema técnico que define el Examinador es “¿Cómo modificar el método de inactivación divulgado en el documento D3 para preparar un virus de varicela zóster (VVZ) inactivado?”

Sin embargo, en cuanto a la formulación del problema técnico, me permito señalar que la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”³. (énfasis fuera del texto)

Tomando lo anterior en consideración, el Examinador falla a la hora detectar los efectos técnicos de la presente invención, y por lo tanto, también se equivoca en su formulación del problema técnico.

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad de la SIC (Guía de la SIC), 2014, sección 2.13.5, páginas 131-134.

En este sentido, la correcta formulación del problema técnico sería: “¿cómo proporcionar un método de inactivación de virus que permita obtener virus inactivados que carezcan de infectividad residual pero conserven la inmunogenicidad y antigenicidad de una muestra no inactivada?”.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

i) En este punto me permito nuevamente resaltar la Guía de la SIC que establece: “esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias y no otras que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Me permito entonces referirme a D1, el cual describe un método para aliviar la neuralgia postherpética y para mejorar o eliminar la reactivación del herpes zóster en población en riesgo, mediante estimulación antigénica de VVZ, para lo cual se utiliza un antígeno que consiste en un virus VZ vivo atenuado, un virus VZ muerto entero o una subunidad de antígeno purificada de VVZ entero o recombinante (Resumen). Adicionalmente, D1 divulga un tratamiento térmico para inactivar el virus que proporciona 2.4 UFP/mL de VVZ, mientras que el virus sin tratar da títulos de 3830 UFP/ml (columna 7, líneas 14 – 21). En comparación, el método de inactivación de VVZ de la presente invención proporciona 0.0070 UFP/mL (Figura 1), lo cual es significativamente menor que lo divulgado en D1.

Por otra parte, D4 solo hace referencia de manera general a la vacuna viva atenuada de varicela de la cepa Oka, desarrollada en la década de 1970 y a los resultados en la epidemiología del virus a partir del uso de la misma para la inmunización contra la varicela alrededor del mundo. D4 no enseña ni siquiera sugiere las características de la presente invención.

En conclusión, D3, D1 y D4, solos o en combinación, no llevarían a obtener los métodos reclamados, ya que ninguno de estos documentos proporciona enseñanzas o sugerencias que pudieran guiar a una persona medianamente versada en la materia para inactivar VVZ, a la vez que se preserva la inmunogenicidad del virus.

Por todo lo anterior, el análisis del Examinador en cuanto a emplear la sugerencia de inactivar el virus de varicela zóster (VVZ) de la cepa Oka, como lo divulga D1 mediante la metodología para la inactivación de virus de D3, con la expectativa de producir un VVZ inactivo con las mismas propiedades de la invención, relacionadas con bajos niveles de infectividad residual, e inmunogenicidad y antigenicidad similar a la de un virus VVZ que no ha sido inactivado, resulta incorrecto puesto que D3 se refiere a un virus diferente de VVZ, por lo cual no es posible generalizar que tales condiciones de inactivación tengan el mismo resultado en un virus completamente diferente.

ii) Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que de acuerdo con el MAP, para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos⁴. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) **o** cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁵. De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema***”⁶ (subrayado y énfasis fuera del texto). Lo cual no sucede en el presente caso, toda vez que el método que se reclama en la presente solicitud no pudo haber sido predicho con éxito a partir del arte previo que menciona el Examinador.

⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1 - Ejemplo 1.

⁵ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1.

⁶ Guía de la SIC, sección 2.13.2.

iii) Resulta relevante notar que en el momento de la realización del Examen de fondo, el Examinador no parece haberse regido por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que ésta debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el método aquí reclamado, que, como se demostró anteriormente, no existen. En consecuencia, no es aceptable a quien examina o a quién concede o deniega una patente desvirtuar el nivel inventivo de la misma por simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego buscar referencias en el estado del arte que los incluyan, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. En este caso particular, y contrario al análisis del Examinador, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al método de la presente invención siguiendo los argumentos del Examinador, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada.

Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Examinador, podemos citar nuevamente el MAP, que indica claramente que “...*la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...* (La SIC) *debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención*”⁷ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará “obvio” todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente está parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

Aceptar el estándar de nivel inventivo del Examinador y de la SIC, donde supuestamente el desarrollo del método aquí reclamado, así como sus propiedades de proporcionar un virus inactivado que carezcan de infectividad residual pero conserve la inmunogenicidad y antigenicidad de una muestra no inactivada, son obvias, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. **Nada se inventa de la nada**. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del

⁷ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, resulta evidente que el Examinador rechaza el nivel inventivo de la presente invención mediante la búsqueda sesgada de las características esenciales aquí reclamadas en D3, D1 y D4, sin considerar adecuadamente si el arte previo comprende enseñanzas claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. De hecho, el análisis en retrospectiva se hace evidente al considerar que la presente invención no presenta resultados inesperados en comparación al arte previo (como en la Figura 1 de la invención).

En conclusión, según la aproximación problema-solución utilizada anteriormente, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D3, D1 y D4, la persona medianamente versada en la materia no obtendría la materia reclamada, ni podría esperar que ésta presentase las propiedades que en efecto reviste.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295