

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2017/0007057

Solicitud de Patente de Invención titulada: “VACUNA CONTRA LA FIEBRE AFTOSA QUE COMPRENDE UN CpG Y DIETILAMINOETIL DEXTRANO (DEAE)”

Solicitante: ZOETIS SERVICES LLC, UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF AGRICULTURE.

Nuestra Ref.: P2017/000151

RESPUESTA AL OFICIO No. 1343, NOTIFICADO EL 30 DE ENERO DE 2020
(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 Despacho sugiere modificar el título de la Solicitud al indicado en el Examen de Fondo, ya que éste representa de mejor forma la invención.

b- En respuesta a este punto, y siguiendo las amables sugerencias del Despacho, me permito modificar el título de la presente Solicitud de la siguiente manera:

**“VACUNA CONTRA LA FIEBRE AFTOSA QUE COMPRENDE UN CpG Y
DIETILAMINOETIL DEXTRANO (DEAE)”**

2. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones respecto a claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1, 8 y 16 a 20 no son claras, porque hacen referencia a la cantidad del virus de aftosa “*por dosis*”. El Despacho insiste en que dicho parámetro de “*dosis*” no se considera como una característica esencial ni corresponde a una unidad de concentración aceptada dentro del campo técnico, sino que hace referencia a un método de tratamiento. El Despacho sugiere omitir dicha expresión;
- El Despacho sugiere incluir las características de las Reivindicaciones 11 a 14 dentro del alcance de la Reivindicación 1 debido a que según el Despacho las modificaciones genéticas realizadas a la cepa Cruzeiro del virus de FMD para obtener la vacuna de la solicitud corresponden características esenciales.

b- i) En primer lugar, respecto a la afirmación del Despacho en la que considera nuevamente que la expresión “*dosis*” transforma la materia reclamada, correspondiente a una composición, en una reivindicación de métodos de tratamiento, respetuosamente difiero de su opinión, en tanto dicha expresión hace referencia a una característica de una composición de vacuna. Particularmente, me permito resaltar que las reivindicaciones que incluyen la expresión “*por dosis*” no presenta las características clásicas de reivindicaciones de métodos, es decir, no menciona la administración de la composición, no menciona el uso de la composición y no contiene características de una reivindicación en formato tipo suizo. Por lo tanto, contrario al entendimiento del Despacho, la materia reclamada no corresponde a materia excluida de patentabilidad de acuerdo a la legislación Andina aplicable. De hecho, el Artículo 14 de la Decisión 486 establece que: “*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones que sean de productos o de procedimientos en todos los campos de la tecnología*” (subrayado fuera del texto), es decir que las patentes son otorgadas para productos o procesos. Así, las composiciones que se reclaman en la presente invención, son productos, y por tanto patentables, tal como lo señala el Artículo 14 de la Decisión 486.

De otro lado, me permito nuevamente señalar que la persona medianamente versada en la materia entendería que la cantidad de antígeno por dosis = concentración x volumen, el cual es un parámetro más claro para la caracterización de una vacuna a través de la determinación de la cantidad a administrar, puesto que es un valor menos flexible a ser modificado, es decir más limitativo. De hecho, respetuosamente resalto que, al contrario de lo que afirma el Despacho, la persona medianamente versada en la materia entendería que la cantidad por dosis es biológicamente más consecuente (y, por lo tanto, más esencial) que una concentración para caracterizar una composición de vacuna. En este sentido, si efectivamente la concentración fuera más importante que el volumen para caracterizar la

composición de vacuna de la presente invención, como sugiere el Despacho, entonces se tendría que llegar a la conclusión que administrar 1/10 del volumen de una solución de fármaco sin cambiar la concentración del mismo en la solución es más importante que enriquecer diez veces la cantidad de dicho fármaco antes de administrar 1/10 de su volumen, lo cual, como resultaría claro para cualquier persona medianamente versada en la materia carece de soporte científico.

Por otro lado, si se considerara la concentración del antígeno como una característica estructural más importante para definir una vacuna, estaríamos afirmando que se podría disolver una píldora, en 50 ml o 200 ml y beber la solución o suspensión resultante, sin que importe que las concentraciones de las disoluciones respectivas del ingrediente activo difieren cuatro veces, porque lo esencial es que se tomó la misma cantidad del ingrediente activo. De hecho, la misma concentración de un ingrediente puede significar cantidades muy diferentes de ese componente antigénico en diferentes formulaciones. Contraria a la afirmación del despacho, **la cantidad total del ingrediente activo** presente en una composición de vacuna es el parámetro que determina la respuesta inmune esperada, y por ello es una característica estructural **mucho más importante que la concentración del ingrediente**. Por lo tanto, insisto en que la expresión “*por dosis*” debe ser entendida como una característica técnica y estructural que define la composición de vacuna, y que corresponde a una característica técnica aún más esencial que la concentración como recurrentemente ha solicitado el Despacho. En contraste, como se reclama en las reivindicaciones de la presente invención, la cantidad de antígeno es el descriptor de dosis que está relacionado con la cantidad inmunológica eficaz, y por ello es aquel que mejor describe el rango de actividad y es independiente del volumen de la dosis.

En vista de lo anterior, insisto respetuosamente en que la expresión “*el componente antigénico comprende 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis*” sea considerado una característica técnica y estructural de la composición inmunogénica reclamada.

Finalmente, es importante resaltar que la claridad no podrá analizarse únicamente por las palabras usadas en las reivindicaciones de forma aislada, sino que es fundamental tener en cuenta el contexto de las mismas, la manera en que los términos son utilizados y la materia que se está reclamando a la luz de lo divulgado en el Capítulo Descriptivo y el conocimiento del área técnica de la solicitud. Lo anterior encuentra soporte en el artículo 51 de la Decisión 486, que establece lo siguiente:

Artículo 51.- El **alcance de la protección** conferida por la patente **estará determinado por el tenor de las reivindicaciones**. La descripción y los dibujos,

o en su caso, el material biológico depositado, **servirán para interpretarlas.** (énfasis fuera de texto).

Es decir, la Decisión 486 claramente establece que el Capítulo Descriptivo sirve para interpretar las reivindicaciones, y por ende, determinar el alcance de protección, puesto que son las reivindicaciones las que determinan dicho alcance. En este sentido, el uso de palabras conocidas en el campo técnico es una práctica común en el ámbito de patentes, pues son palabras que cualquier persona medianamente versada en la materia entendería. Los anteriores criterios se cumplen en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que dicho término no requiere restricción.

ii) Con respecto a la sugerencia del Despacho de incluir las características enumeradas en las Reivindicaciones 11 a 14 en la Reivindicación 1, me permito recordar que el inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado y **determinar cuáles características de dicho concepto inventivo son esenciales o no esenciales.** En este caso, el concepto inventivo desarrollado corresponde a las vacunas contra la fiebre aftosa (FMD) en las que el virus puede inactivarse o atenuarse y no solo a las modalidades en las que el virus es i) una cepa de FMD A24 Cruzeiro inactivada, que adicionalmente es ii) genéticamente modificada, y iii) que contiene una delección de la región de codificación líder (LL), iv) marcadores antigénicos negativos y v) proteínas de la cápside de la cepa heteróloga, como se limita en las Reivindicaciones 11 a 14, por el contrario estos corresponden a modalidades específicas de la vacuna y no a características técnicas esenciales. Por lo tanto, la sugerencia del Despacho de limitar la invención solo a ciertas modalidades es arbitraria, en tanto busca restringir injustamente el alcance de la protección a la que el solicitante tiene derecho equitativamente, sin proporcionar argumentos sólidos que soporten su requerimiento de limitar la invención.

De hecho, incluir las características de las Reivindicaciones 11 a 14 en la Reivindicación 1, limita injustamente el alcance de la protección a la cual el inventor tiene derecho, de tal forma que para que existiera una infracción, dichos elementos específicos mencionados anteriormente, deberían necesariamente estar presentes en el producto o proceso infractor, lo que fácilmente podría lograrse al tratarse de elementos que pueden ser cambiados o modificados, permitiendo a un posible competidor aprovechar la Solicitud, cambiando elementos no esenciales sin cometer una infracción, haciendo que el sistema de patentes sea inútil. Por todo lo anterior, considero que no es necesario limitar la Reivindicación 1 de acuerdo con las sugerencias del Despacho.

Así, a la luz de los argumentos planteados anteriormente, considero que el actual Capítulo Reivindicatorio cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la

Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- El Despacho señala que los documentos CO13-245.309 (D1), US2013/084306 (D3), WO2014/186291 (D6) y US3632741 (D7) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

b- i) Particularmente, el Despacho afirma que D1 es el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que describe una composición inmunogénica que comprende un serotipo de fiebre aftosa que corresponde a un virus de aftosa inactivo del serotipo O1 Campos, A24 Cruzeiro o C3 Indaia que se encuentra contenido en una emulsión agua en aceite y que comprende tensioactivos tipo dimeticona y PEG polietoxilado con amina.

La diferencia entre la presente invención y D1 consiste en que la composición reivindicada en la invención comprende un oligonucleótido inmunoestimulante CpG y dietilaminoetil dextrano. El efecto de tal diferencia es un aumento de la acción inmunogénica sobre el virus de fiebre aftosa, de acuerdo con lo descrito en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, en los cuales las composiciones que comprenden oligonucleótido CpG (grupos de control T02-T07) tuvieron una mejor respuesta en comparación con el grupo de control T01. Por lo tanto, el problema a resolver es: *“¿Cómo modificar la composición de D1 para obtener una composición que presente mejora respuesta inmunogénica contra el virus de fiebre aftosa?”*

Sin embargo, D3 describe una composición inmunogénica pentavalente que comprende los virus inactivados (BVDV1, BVDV2, IBRV, PI3V y BRSV) dentro de una emulsión liposomal de colesterol, que contiene además DEAE-dextrano y que además comprende un oligonucleótido inmunoestimulante CpG. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia modificaría las composiciones inmunogénicas divulgadas en el documento D1, incluyendo el oligonucleótido inmunoestimulante CpG sugerido en el documento D3, el cual se caracteriza por la SEQ ID NO: 15, para obtener las composiciones que se proponen en la Reivindicación 1 de manera obvia. Además, afirma que las Reivindicaciones 2 a 20 no mencionan alguna característica que aporte al nivel inventivo, por lo cual considera que tampoco poseen nivel inventivo.

ii) Por otro lado, el Despacho afirma que D7 se considera el estado de la técnica más cercano a la composición inmunogénica de la Reivindicación 1, porque este documento divulga una composición inmunogénica que comprende un antígeno de fiebre aftosa (específicamente virus de tipo O) y dietil aminoetildextrano (DEAE).

La diferencia entre la composición definida en la solicitud con respecto a la composición divulgada en el documento D7, consiste en que la composición de la solicitud comprende un oligonucleótido inmunoestimulante CpG. El efecto de tal diferencia es que se incrementa la acción inmunogénica sobre el virus de la fiebre aftosa. Por lo tanto, el problema a resolver es: *“¿Cómo modificar la composición de D7 para obtener una composición que presente mejor respuesta inmunogénica contra el virus de fiebre aftosa?”*

Sin embargo, D6 enseña una composición inmunogénica que comprende un virus equino de caballo (EHV) y un oligonucleótido CpG seleccionado de la SEQ ID N° 7, 8 o 9 en una emulsión oleosa que comprende Quil A y colesterol, donde la presencia de este agente inmunoestimulante CpG (composiciones T03 y T04) presentan mejores índices de inmunoestimulación con respecto a las composiciones que no comprenden CpG (composiciones T01 y T02) determinadas mediante ensayos de detección de IFN, IL-2, IL-4, IL-10, 29 días posteriores a la vacunación.

Por lo tanto, el Despacho afirma que la persona medianamente versada en la materia modificaría las composiciones inmunogénicas divulgadas en D7, incluyendo el oligonucleótido inmunoestimulante CpG sugerido en D6, para obtener las composiciones que se proponen en la Reivindicación 1 de manera obvia. Además, afirma que las Reivindicaciones 2 a 20 no mencionan alguna característica que aporte al nivel inventivo, por lo cual considera que tampoco poseen nivel inventivo.

b- i) En respuesta a las objeciones del Despacho, me permito aclarar que la presente invención está dirigida a una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde (a) el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano; y (b) el componente antigénico comprende 0,5 - 10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis.

ii) Ahora bien, frente al arte previo citado es importante señalar que D1 divulga emulsiones de aceite que comprenden i) una fase acuosa con 30 a 40% de virus FMD inactivado, 0 a 10% de solución salina, 0 a 1% de saponina, y ii) una fase oleosa que comprende 50 a 70% de aceite mineral y 0.01 a 20% de polímero derivado de dimetilcona. D1 divulga que dichas composiciones son estables, tienen baja viscosidad, inmunogenicidad prolongada y baja reacción local.

A diferencia de D1, la presente invención se caracteriza por la presencia del oligonucleótido CpG, ni DEAE Dextrano, tal y como correctamente reconoce el Despacho. Sin embargo, el Despacho en su análisis no tiene en cuenta que adicional a lo anterior la

presente invención se diferencia de D1 en la cantidad específica del antígeno presente en la composición inmunogénica.

De acuerdo a lo anterior, no se encuentra evidencia en D1 para asegurar que la persona medianamente versada en la materia se habría visto motivada a modificar la cantidad específica del antígeno presente en la composición inmunogénica, ni mucho menos a incorporar un oligonucleótido CpG, ni DEAE Dextrano y así llegar a la presente invención. Particularmente, D1 no proporciona sugerencias o enseñanzas que le permitan a dicha persona a disminuir el contenido de antígeno y adicionar específicamente oligonucleótido CpG con expectativas razonable de que conservaran los efectos técnicos descritos.

Partiendo de que D1 sea el documento más cercano al proceso de la presente invención y con el objetivo de realizar un análisis similar al sugerido por el Despacho, se selecciona D3 para buscar sugerencias de como modificar D1. Sin embargo, las falencias de las enseñanzas de D1 para llegar a la presente invención no se resuelven con aquellas de D3, como afirma equivocadamente el Despacho. Particularmente, D3 divulga vacunas que tienen uno o más antígenos, seleccionados de virus inactivados BVDV1, BVDV2, IBRV, PI3V y BRSV, colesterol y CpG. Específicamente, el Ejemplo 2 de D3 usa el virus de la diarrea de bovino inactivada (BVDV 1 y 2), Rinotraqueitis infecciosa bovina (IBRV), Virus de parainfluenza 3 (PI3V) y Virus sincitial respiratorio bovino (BRSV) como antígenos. De acuerdo con este ejemplo, la concentración de antígeno para cada antígeno es del 15% en una dosis de 2 ml. Esto significa que se usan 300 mg de principio activo por dosis. En contraste, las vacunas de la presente invención están dirigidas a un sólo antígeno que constituye el principio activo, específicamente del virus de la fiebre aftosa en una cantidad de 0,5 a 10 µg por dosis, junto con un componente adyuvante que se encuentra emulsión oleosa y que comprende CpG y DEAE dextrano.

Adicionalmente, D3 enseña al oligonucleótido CpG y al colesterol como únicas moléculas transportadoras adyuvantes, y no al DEAE dextrano como parte de este componente tal como se reclama en la invención. Es importante señalar que el Ejemplo comparativo 2, ilustrado en las páginas 17 a 19 de D3, se compara el efecto clínico sobre los animales de la vacuna pentavalente que comprende virus inactivados (BVDV1, BVDV2, IBRV, PI3V y BRSV) con cinco (5) diferentes componentes adyuvantes como son: colesterol junto con el oligonucleótido CpG, una emulsión que contiene DEAE Dextrano, el complejo QCDCR (QuilA, Colesterol, Saponina, DDA, CARBOPOL® y un glicolípido) y el complejo QCDCR junto con el oligonucleótido CpG. Los resultados presentados en la tabla 1 de la página 18 de D3, muestran que la vacuna es más eficiente en mejorar signos clínicos como fiebre, leucopenia y % viremia, **cuando se usa el adyuvante que incluye colesterol junto con el oligonucleótido CpG, más no cuando se emplea el DEAE Dextrano como único adyuvante.**

Por lo tanto, la ventaja técnica que tiene D3 es la combinación de una molécula inmunomoduladora como el oligonucleótido CpG con colesterol, más no la combinación del componente inmunogénico con DEAE Dextrano. Por otro lado, y como lo mencioné en mi respuesta al segundo examen de fondo, la vacuna de D3 no sugiere el virus de la fiebre aftosa entre los antígenos sugeridos, por lo que para una persona medianamente versada en la materia, las conclusiones presentadas por D3 no indicarían de forma clara que una mezcla de un componente inmunogénico que contiene virus de la fiebre aftosa con un componente adyuvante que contenga DEAE Dextrano mejoraría la respuesta inmunogénica de la formulación. Además, el hecho de que en D3 se presente como único componente adyuvante al oligonucleótido CpG con colesterol no permitiría que una persona medianamente versada en la materia extrapole dicha conclusión para plantear un componente adyuvante con base al oligonucleótido CpG en una emulsión en aceite que contiene DEAE Dextrano, como se presenta en la Reivindicación 1 de la presente invención.

Por otro lado, en D3 no se relaciona el efecto que tiene el uso de un componente adyuvante con base en el oligonucleótido CpG y colesterol en la reducción de la cantidad de antígeno dispuesto en una vacuna para el virus de la fiebre aftosa. En dicho ejemplo 2 de D3, se ilustra que la concentración del antígeno para cada uno de los ensayados es de 15% en 2 mL de dosis, lo que significa que se emplearon 300 mg por dosis. Por el contrario, en la presente invención el componente antigénico comprende 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis, lo cual resulta completamente diferente y alejado de las claras y expresas enseñanzas de D3. Por lo que a partir de D3 no sería evidente para una persona medianamente versada en la materia desarrollar composición inmunogénica tipo emulsión, como las descritas en la presente invención y mucho menos reducir la dosis significativamente manteniendo una alta eficacia como se hace en el presente invento.

En resumen, ninguno de los ejemplos citados en D3, ni ninguna de las enseñanzas de dicho documento sugiere una vacuna que contenga aceite, CpG, DEAE Dextrano y un antígeno de fiebre aftosa en la cantidad de 10 µg por dosis o menos tal como se reclama en la presente solicitud de patente.

Por todo lo anterior, y contrario a lo sugerido por el Despacho, respetuosamente me permito diferir del análisis realizado pues resulta claro que D1 falla en reunir todas las características esenciales y estructurales de la presente invención, de las cuales se deriva el efecto técnico logrado la misma, y que D3 no logra suplir las deficiencias de D1. Más aún, el Despacho en su análisis ignora completamente la importancia de la limitación de la cantidad de principio activo de las composiciones de la presente solicitud, las cuales son significativamente inferiores a las divulgadas en las composiciones de D1 y D3. De hecho,

es claro que la cantidad de antígeno por dosis es una característica esencial de la vacuna reivindicada que además la distingue claramente del arte previo, y que el Despacho no ha considerado y reconocido.

Es evidente del análisis realizado por el despacho la combinación mecánica de diferentes compuestos adyuvantes sin proporcionar ningún argumento acerca de *¿Por qué una persona medianamente versada en la materia se habría sentido motivada a incluir los compuestos adyuvantes reivindicados si se hubiera enfrentado a los problemas resumidos anteriormente, tomando en cuenta que, D1 es el arte previo más cercano y no revela, ni sugiere oligonucleótidos CpG y DEAE Dextran, y D3 al contrario de lo que afirma el Despacho, no revela ni sugiere eliminar el colesterol de la formulación ni agregar DEAE Dextrano en la composición?*. Es más, aun cuando D3 incluye el uso de CpG, la mera mención resulta insuficiente para motivar a la persona medianamente versada en la materia a seleccionar CpG y DEAE Dextran, combinarlos y agregarlos a la composición de D1, particularmente teniendo en cuenta las diferencias estructurales de los principios activos de cada composición. Decir que D3 es un documento complementario, resulta insuficiente para incluir las pocas características divulgadas en dicho documento y compartidas por presente invención, ya que se requiere una motivación para agregar DEAE Dextran y CpG a la composición de D1, especialmente teniendo en cuenta que D1 y D3 están dirigidos a antígenos completamente diferentes. Particularmente, D3 hace referencia a virus que no están relacionados con el virus de la fiebre aftosa (IBR, BVDV y FMD se encuentran en diferentes clases taxonómicas), por lo tanto, la motivación disminuye aún más.

En ese orden de ideas, y aun asumiendo que a partir de D1 una persona medianamente versada en la materia buscara en D3 enseñanzas sobre cómo obtener composiciones alternativas a las divulgadas en D1 para mejorar la respuesta inmune inmunogénica contra el virus de fiebre aftosa y deseara incluir las enseñanzas de D3 y al observar los resultados de la tabla 1 de D3, encontraría que la composición DEAE Dextran/Advasure generó la peor respuesta: con el 66.7% de los animales clínicamente enfermos.

En resumen, resulta claro que una persona medianamente versada en la materia no se contraria motivada por enseñanzas y sugerencias de D1 solo o en combinación con D3 para reducir la dosis del antígeno a 5 a 10 µg, e incluir DEAE dextrano como adyuvante, probablemente tampoco habría incluido CpG, porque ni siquiera habría considerado a D3 como un documento de interés.

iii) Ahora bien, frente al arte previo correspondiente a D7 me permito señalar que este hace referencia a vacunas en las que se agrega DEAE dextrano directamente como adyuvante a la solución de antígeno, logrando una inmunidad mejorada. Particularmente, D7 incluye un ejemplo en el que se realizó un experimento de

inmunización en 15 cobayas con una vacuna que consiste en virus de la FMD de tipo O inactiva con etiletilimina y DEAE-dextrano como adyuvante. A diferencia de la presente invención, D7 no divulga la presencia de un oligonucleótido de CpG, la cantidad específica de antígeno, ni describe una emulsión que contiene aceite, como en la composición inmunogénica definida en la presente invención.

Por su parte, D6 que corresponde al documento complementario de D7 citado por el Despacho, se refiere a una composición de vacuna que comprende un antígeno EHV o un antígeno *Leishmania* y un componente adyuvante, en el que el componente adyuvante comprende un oligonucleótido inmunoestimulador de clase P y a) una saponina y un esterol; o b) una fase oleosa que comprende un aceite y, opcionalmente, uno o más emulsionantes.

Particularmente, en la página 2, párrafo 9 de D6, se describe una composición inmunogénica con un componente antigénico que comprende herpesvirus equino (EHV) o *Leishmania* y un componente adyuvante que comprende un oligonucleótido inmunoestimulante de tipo P, una saponina y un esterol. Por lo tanto, nada en D6 motiva o sugiere a la persona medianamente versada en la materia una composición que comprenda 0,5-10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa (FMD) por dosis junto con un componente adyuvante que comprenda una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano tal como aquí se reclama.

Además, aunque D6 describe un oligonucleótido tipo P, no contiene el polímero policatiónico DEAE Dextran, sino una combinación de una saponina y un esterol. Por lo tanto, no habría motivación alguna (otra más allá de la obtenida tras la divulgación de esta aplicación) para que una persona medianamente versada en la materia combinara el DEAE Dextrano, el oligonucleótido CpG y una emulsión en aceite como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Además, dado que la respuesta inmune está relacionada con la naturaleza estructural de los antígenos y los adyuvantes, no se podría suponer un resultado similar al emplear los resultados presentados en D6 para virus que afectan a equinos con una posible mejora de la respuesta inmune para una nueva formulación de una vacuna para la fiebre aftosa.

Así, de manera similar a D1 y D3, el arte previo correspondiente a D6 y D7 no pueden proporcionar las características faltantes necesarias para llegar a la presente invención, ni proporcionan la motivación para combinar las características específicas reivindicadas. Aun cuando D7 sugiere DEAE dextrano (pero no CpG, o emulsión agua/aceite), para el tratamiento de la fiebre aftosa, este documento busca explícitamente un adyuvante para usar reemplazo del aceite y no un adyuvante para combinar con aceite. Además, D7

divulga el uso de DEAE Dextran en una cantidad de al menos 500 mg por dosis (al menos 50 mg por mL en dosis de 10 mL).

Por lo anterior, a partir de las divulgaciones de D7 y de documentos en el campo técnico, la motivación para combinar DEAE Dextrano con aceite resulta cuestionable. Un ejemplo es el estudio realizado por Solyom et al (Anexo 1), en donde se experimentó con vacunas contra la fiebre aftosa adyuvadas con DEAE Dextrano, alumbre o aceite. La concentración de DEAE Dextran fue de 250 mg por 2 mL, y el volumen administrado fue de 2 mL o 5 mL, es decir, los animales vacunados recibieron 250 mg o 600 mg de DEAE dextrano. En particular, Solyom afirma que *“las vacunas que contienen aceite y que contienen DEAE-dextrano tuvieron la misma eficiencia en los cerdos; ambos otorgaron protección total a uno de cada tres cerdos tratados con 2.5 veces la dosis bovina”*. Por lo tanto, entre los cerdos que recibieron 600 mg de DEAE dextrano, solo uno de cada tres pareció estar protegido. No se informó protección en cerdos que recibieron 250 mg de DEAE Dextrano. Esto indica que es poco probable que una persona medianamente versada en la materia reduzca la dosis de DEAE dextrano esperando obtener una vacuna eficaz. Los autores concluyeron que *“el aceite y el DEAE dextrano parecen ser adyuvantes eficientes para las vacunas contra la fiebre aftosa, pero los componentes antigénicos de las vacunas deben aumentarse considerablemente”* (Mi traducción- Mi subrayado). Adicionalmente, en esta publicación la potencia (índice E) de la vacuna adyuvada con DEAE dextrano estuvo por debajo del límite de eficiencia. El valor de corte para el índice E fue de 2,39 (Solyom, p. 114) mientras que el índice E de la vacuna con DEAE dextrano como adyuvante fue de 1,8 (Tabla 2). La vacuna adyuvada **sólo** con aceite tuvo la mayor potencia (tanto por índice E como por índice K). Finalmente, la adición de alumbre disminuyó los índices E y K de la vacuna adyuvada con aceite. De lo anterior, se puede concluir que la idea de combinar aceite con DEAE dextrano o una fuente de aluminio para hacer que la vacuna contra la fiebre aftosa resultante sea más efectiva parece al menos cuestionable, si no improbable, a la luz de documentos incluso más cercanos a la invención que los citados por el Despacho en su análisis. Es decir las características técnicas de la composición inmunogénica de la presente invención no solo no habían sido sugeridas de manera alguna por el arte previo, sino que resulta a todas luces inesperado y contrario a las enseñanzas de D1, D3, D6 y D7.

Aun cuando los documentos citados por el Despacho como complementarios divulgan algunas de las características de la presente invención, es importante tener en cuenta que tanto D3 como D6 se refieren a principios activos diferentes al de la presente invención. En este sentido, cualquier persona medianamente versada en la materia sabría que los cambios específicos en las cepas de virus pueden hacer que una vacuna sea inútil debido a la complejidad de la respuesta inmune. Esto significa que una composición específica podría no funcionar para ningún virus. Por lo tanto, extrapolar los resultados de composiciones que comprenden CpG con ciertas especies de virus a cualquier virus no es

posible sin experimentación adicional, ya que no hay forma de determinar razonablemente sin experimentación si CpG funcionaría con un antígeno de virus de la fiebre aftosa diferente para reducir la cantidad necesaria para generar una respuesta exitosa, mucho menos al combinarlo con DEAE dextrano en una emulsión oleosa.

iv) Adicionalmente, me permito nuevamente resaltar las propiedades y ventajas de las composiciones inmunogénicas de la presente invención frente a las sugeridas por el arte previo. En particular y en adición a las amplias diferencias estructurales que existen entre las composiciones inmunogénicas aquí reclamadas con las sugeridas por D1, D3, D6 y D7 resaltadas anteriormente, vale la pena mencionar que, como se presentó en la respuesta al primer y segundo examen, ninguna de las vacunas sugeridas por los documentos citados en el análisis del Despacho previene las infecciones persistentes, lo cual es extremadamente importante para el manejo y control de enfermedades como la fiebre aftosa. De forma breve, el hecho de que los animales no presenten lesiones visibles a simple vista no significa que los animales no porten el virus.

Como se demuestra en el ejemplo 2 del Capítulo Descriptivo, las vacunas de la presente invención son activas frente al fenómeno de persistencia del virus o estado de portador (definido como la eliminación del virus pasados 28 días después de la infección y/o exposición) y son capaces de reducir la frecuencia de persistencia de la fiebre aftosa en un rumiante infectado, lo cual resulta de particular importancia teniendo en cuenta que los animales pueden ser asintomáticos, y aun así estar persistentemente infectados y alojar el virus, significando una fuente de infección para otros animales del rebaño.

Por ello, actualmente las prácticas de manejo del rebaño respecto a la contención de los brotes de fiebre aftosa, requieren un bloqueo por la mera sospecha de fiebre aftosa y el sacrificio de animales susceptibles. Las pautas actuales para el manejo de brotes de fiebre aftosa en rebaños susceptibles requieren sacrificar animales sospechosos de estar infectados con fiebre aftosa, detener el movimiento de animales en el área del brote y otras medidas costosas y que consumen mucho tiempo antes de que el país recupere su estado de estar libre de fiebre aftosa. En este sentido, la presente invención proporciona una solución a numerosos problemas de salud pública, veterinaria, los cuales son de particular relevancia en Colombia, un país donde la agronomía es una de las esferas principales de la economía nacional, y en donde el mercado potencial afectado por la fiebre aftosa es de aproximadamente \$ 100 millones de dólares¹, en tanto **muestra efectividad en los animales persistentemente infectados**, lo cual no se logra en otras invenciones relacionadas, incluidas las citadas por el Despacho en el presente examen.

¹ Animal Pharm <https://animalpharm.agribusinessintelligence.informa.com/AP014715/Colombian-FMD-status-suspended-after-new-outbreak>.

v) Así las cosas, a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo y de los efectos técnicos derivados de las mismas, vale la pena señalar que de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (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 documentos. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso composiciones de vacunas) 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**², en este caso la combinación de todas las características estructurales de las composiciones específicamente reclamadas, así como la potencia inmunogénica derivada de los mismos a dosis sorprendentemente bajas, y su efectividad sobre infecciones persistentes, son inesperados e impredecibles a partir del arte previo citado, ya que nada en dichos documentos habría guiado a la persona medianamente versada en la materia a predecir razonablemente que los ingredientes y las cantidades particulares proporcionarían una composición con menor carga de antígeno sin comprometer la utilidad, eficiencia y la persistencia de la fiebre aftosa, como se demuestra en el Capítulo Descriptivo.

Por lo tanto, el nivel inventivo de la presente invención posee una configuración **estructural inesperada** puesto que la composición reivindicada no puede predecirse a partir de las enseñanzas del arte previo, ya que por una parte no hay una razón o sugerencia para que una persona medianamente versada en la materia obtenga una vacuna contra el virus de la fiebre aftosa que comprenda un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde (a) el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene aceite, un oligonucleótido inmunoestimulante que contiene CpG, y dietilaminoetil (DEAE) Dextrano; y (b) el componente antígeno que comprende 0,5 - 10 µg de composición del virus de la fiebre aftosa por dosis, mediante la combinación de las enseñanzas de los documentos. Respecto al **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo** como se mencionó anteriormente, esta invención proporciona una ventaja adicional frente a las composiciones inmunogénicas descritas en el arte previo, puesto que permite un manejo alternativo del rebaño.

vi) Finalmente, salta a la vista que, en el momento de la realización del tercer examen de fondo, el Despacho no parece haberse regido por lo estipulado en su 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 las vacunas aquí reclamadas, que, como se

² Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1

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 Despacho, como es evidente del análisis del arte previo realizado anteriormente, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar a los compuestos de la presente invención siguiendo los argumentos expuestos por el Despacho, 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 la SIC, 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*”³ (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.

En este sentido, el Despacho no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en las enseñanzas de D1, D3, D6 y D7, sin considerar adecuadamente si el arte previo, entendido como un todo, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia.

Así entonces, las conclusiones del Despacho simplemente apuntan a encontrar las características esenciales de las vacunas reclamadas en la presente invención a partir de porciones aleatorias del arte previo, siendo que la mera e inconexa mención del uso de diversos adyuvantes de manera general en el arte previo citado por el Despacho no representa una motivación suficiente que guíe inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia para obtener los compuestos particulares reclamados en la presente invención con los efectos específicos logrados.

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.2.1.

vii) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por el documento citado. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las vacunas aquí reclamadas con sus características estructurales reivindicadas, esperando obtener los efectos biológicos particulares e inesperados derivados de tales diferencias estructurales y evidenciados a lo largo del Capítulo Descriptivo, por lo tanto, su nivel inventivo debería ser reconocido.

4. Finalmente, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Anexo 1. Sólyom et al.