

Bogotá, D.C., 24 de septiembre de 2020

Señora
Directora de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Referencia : Respuesta al Oficio No. 7674, notificado el 30 de junio de 2020
Título patente : UNA VACUNA DE ROTAVIRUS SIN TAMPÓN, DE VOLUMEN DE DOSIS BAJO Y ESTABLE AL ÁCIDO
Expediente : NC2019/0000078
Solicitante : BHARAT BIOTECH INTERNATIONAL LIMITED

ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA, identificada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi condición de apoderada de **BHARAT BIOTECH INTERNATIONAL LIMITED**, me permito dar respuesta al Oficio No. 7674, notificado el 30 de junio de 2020. Por ello, ruego a su Despacho tener en cuenta lo siguiente:

1. Modificaciones en las reivindicaciones:

Para contestar a las objeciones emitidas por el Examinador, el solicitante presenta como documento anexo a esta respuesta un nuevo juego de reivindicaciones en limpio, en donde las nuevas reivindicaciones 1 y 2 sustituyen a las reivindicaciones 1-13 pendientes. El Solicitante sostiene que las modificaciones realizadas están soportadas por las reivindicaciones 1 a 13 pendientes y la descripción originalmente presentada; se adjunta también una copia de las reivindicaciones con control de cambios, en donde se pueden identificar fácilmente las correcciones realizadas.

A continuación se detallan las modificaciones realizadas sobre las reivindicaciones:

1. La reivindicación 1 presentada anteriormente se ha modificado para incluir las características esenciales adicionales de la composición de la formulación de la vacuna contra el rotavirus; como sigue:

“Una formulación de vacuna oral de rotavirus sin tampón, estable a ácido, líquida, de 0,5 ml de dosis, que comprende:

- (a) la cepa 116E de rotavirus;*
- (b) combinación de azúcares seleccionados de sacarosa, lactosa y trehalosa;*
- (c) hidrolizado de lactalbúmina; y*
- (d) albúmina de suero humano recombinante hasta el 0,4 %,*

en donde la vacuna no requiere la administración previa o posterior de ningún antiácido o tampón y es estable a pH ácido en el estómago, capaz de resistir la acidez del estómago sin pérdida de título, capaz de provocar respuesta inmune contra el rotavirus en ausencia de cualquier antiácido o tampón, en el que dicha respuesta inmune expresada en términos de cuatro veces la seroconversión es mayor o igual que la respuesta inmunológica generada por cualquier vacuna de rotavirus

convencional con un antiácido o tampón”.

2. Las reivindicaciones 8 y 9 pendientes se han combinado para formar la nueva reivindicación 2, para incorporar detalles sobre la estabilidad en almacenamiento de la composición de la vacuna. Las modificaciones son las siguientes:

“La vacuna de rotavirus como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la vacuna es estable a -20 °C durante al menos 60 meses, a 2-8 °C durante al menos 36 meses, a 25 °C durante 6 meses y a 37 °C durante al menos 4 semanas”.

3. Las reivindicaciones pendientes 2-7 y 10-13 se han eliminado.

2. Título:

De acuerdo con la sugerencia del Examinador, el solicitante acepta y procede a modificar el título de la invención, como sigue:

"UNA FORMULACIÓN DE VACUNA CONTRA ROTAVIRUS SIN TAMPÓN, LÍQUIDA, QUE COMPRENDE LA CEPA 116E DE ROTAVIRUS, COMBINACIÓN DE AZÚCARES SELECCIONADOS DE SUCROSA, LACTOSA Y TREHALOSA, HIDROLIZADA de LACTALBÚMINA Y ALBÚMINA DE SUERO HUMANO RECOMBINANTE".

3. Reivindicaciones (Art 30, Decisión 486):

1. El Examinador ha señalado que “la reivindicación 1 no es concisa, ya que no indica las proporciones o cantidades de cada uno de los agentes de formulación, ni los excipientes ni el ingrediente activo”. Así, el Examinador sugiere que la invención sea debidamente delimitada, de acuerdo con el soporte del capítulo descriptivo.

Para responder a esta objeción, el solicitante ha modificado la reivindicación 1 pendiente para incluir una de las características técnicas importantes de la formulación de la vacuna, es decir, el "volumen de dosis", ya que es un componente necesario de cualquier formulación de vacuna y proporciona estabilidad a la composición manteniendo su inmunogenicidad.

Por lo tanto, la reivindicación 1 enmendada ahora define *"Una formulación líquida de vacuna oral contra el rotavirus, sin tampón, estable en ácido, a una dosis de 0,5 ml, que comprende*

La base de esta modificación se puede encontrar a lo largo de toda la solicitud de patente, en particular en las reivindicaciones pendientes 5-7.

La formulación de vacuna contra el rotavirus de dosis baja (0,5 ml), que contiene todos los componentes necesarios de la vacuna, como el antígeno de la vacuna contra el rotavirus con la potencia requerida, otros estabilizadores como la combinación de azúcares, hidrolizado de lactoalbúmina y otras proteínas, y sin tampones es uno de los aspectos inventivos de la presente invención. Otra ventaja de la presente invención es que al tener un volumen de dosis tan bajo como 0,5 ml, es particularmente adecuada para niños, ya que durante su administración existen posibilidades de derrames. En el programa de vacunación no se puede repetir la dosis de la vacuna. En este caso, es particularmente adecuada una formulación de vacuna con un volumen de dosis tan bajo (0,5 ml).

Así, la composición de la vacuna según se define en la nueva reivindicación 1 ha permitido satisfacer todos los criterios, es decir, proporcionar una vacuna por volumen unitario de dosis de solo 0,5 ml, conservando el título de vacuna durante un período prolongado de hasta 5 años a -20 ° C y también aumentando la inmunogenicidad requerida contra infecciones por rotavirus, siendo igual o bastante más eficaz que la vacuna o vacunas contra rotavirus disponibles con tampones, que tienen un alto volumen de dosificación por unidad de vacuna.

Por lo tanto, entendemos que la nueva reivindicación 1, que incluye la característica nueva e inventiva "volumen de dosis", permitirá superar la objeción anterior planteada por el Examinador.

2. El Examinador también ha señalado que "la reivindicación 1 no es clara cuando menciona: donde dicha formulación de vacuna es capaz de provocar una respuesta inmune contra el rotavirus que es igual o mayor que la respuesta inmune generada por cualquier vacuna contra rotavirus con tampón", ya que es un resultado a alcanzar que no define la formulación.

Para superar esta objeción, el Solicitante ha modificado la reivindicación 1 para incluir las características esenciales adicionales de la presente invención, como se reivindica en las reivindicaciones pendientes 3, 4, 12 y 13. Con dicha enmienda, la reivindicación modificada 1 define claramente la formulación de la vacuna reivindicada con las características técnicas esenciales que hacen que la respuesta inmune frente al rotavirus sea igual o mayor que la respuesta inmune generada por cualquier vacuna convencional contra el rotavirus con tampón.

4. Examen de Patentabilidad: Objeción a la Novedad y Nivel inventivo:

El Examinador ha citado el siguiente documento como relevante para la novedad y nivel inventivo de la invención:

Item	Document	Title	Publication date
D1	WO2013/160913	"Rotavirus vaccine composition and process for preparing the same"	October 31, 2013

El documento D1 describe composiciones de vacunas contra rotavirus que comprenden antígenos, estabilizadores y tampones de rotavirus. Los tampones de la invención se mezclan previamente en composiciones de vacuna contra el rotavirus para neutralizar el pH ácido elevado del estómago sin la necesidad de una administración separada de un antiácido antes de la administración de la vacuna.

En primer lugar, el Solicitante desea indicar que la reivindicación pendiente 1 ha sido modificada para incluir las características técnicas de las reivindicaciones pendientes 2-7 y 12-13. Además, la reivindicación pendiente 8 también se ha modificado y se ha vuelto a numerar como nueva reivindicación 2, para incluir las características técnicas de la reivindicación pendiente 9. En vista de las nuevas reivindicaciones 1 y 2, el Solicitante discrepa respetuosamente de las afirmaciones anteriores hechas por el Examinador.

En vista de las enmiendas realizadas a las reivindicaciones 1 a 13 pendientes, se indica que la presente invención, definida en las nuevas reivindicaciones 1 y 2, se describe una "formulación de vacuna oral contra rotavirus líquida, estable en ácido, sin tampón, de 0,5 ml" que:

- no requiere la administración previa o posterior de ningún antiácido o tampón;
- es estable a pH ácido (sin antiácido ni tampón) en el estómago, capaz de resistir la acidez del estómago sin pérdida de título;

- es capaz de provocar una respuesta inmune contra el rotavirus en ausencia de antiácidos o tampones,
- donde dicha respuesta inmune expresada en términos de seroconversión cuádruple es igual o mayor que la respuesta inmune generada por cualquier vacuna convencional contra el rotavirus con un antiácido o tampón.

La presente invención se refiere al campo de las vacunas contra el rotavirus que están libres de tampón o no requieren ningún antiácido antes, durante o después de la administración de la vacuna contra el rotavirus. Dado que el estómago contiene un ambiente altamente ácido, ha sido imperativo agregar tampones en las formulaciones de la vacuna contra el rotavirus hasta la fecha, ya que los tampones ayudan a mantener un pH constante en dichas formulaciones y, por lo tanto, proporcionan la capacidad antiácida o tampón a la vacuna. En contraste a lo conocido hasta el momento, la presente invención mantiene el título de virus incluso sin ningún tampón, lo que no es una característica que se pueda derivar de forma obvia a partir del estado de la técnica.

Otro aspecto importante reivindicado en la presente invención es el volumen de dosificación, ya que es un componente necesario de cualquier formulación de vacuna y proporciona estabilidad a la composición mientras mantiene su inmunogenicidad. El antígeno del rotavirus es un virus altamente inestable y, teniendo en cuenta que el antígeno de la vacuna del rotavirus vivo atenuado sería más inestable, el antígeno se complementa con los respectivos estabilizadores definidos para estabilizar las formulaciones de la vacuna, que se suman a la dosis de vacuna, en términos de volumen por unidad de vacuna. Además, la inclusión de tampones o antiácidos, o la necesidad de reconstituir la vacuna con un diluyente de vacuna a base de tampón, aumenta la cantidad de dosis de vacuna, en términos de volumen por unidad de vacuna. Sin embargo, la invención reivindicada, que no tiene tampón/antiácido, tiene un volumen de dosificación reducido por unidad de vacuna. Por tanto, proporcionar una vacuna como se reivindica en la presente invención sin tampón/antiácido, con un volumen de dosificación reducido por unidad de vacuna y en el que se mantiene la eficacia y estabilidad de la vacuna no resulta en ningún caso obvio. D1 no describe una formulación de vacuna sin tampón y en una dosis tan baja como se reivindica en la presente invención. Una persona experta en la materia no se vería motivado a diseñar una composición de vacuna sin un componente tampón a la luz de lo descrito en D1. Por tanto, la formulación de vacuna contra el rotavirus definida en la nueva reivindicación 1, sin tampón, no es obvia a la vista de D1.

El solicitante sostiene además que la estabilidad obtenida en la presente invención se obtiene sin un sistema tampón. Una persona experta en la técnica no sabría por medio de experimentación rutinaria que una formulación de vacuna, que está libre de tampón, como se describe y reivindica en la presente invención, proporcionaría la misma estabilidad y vida útil que la obtenida con un tampón convencional en una formulación conocida.

Así, la composición de vacuna, según se reivindica en la presente invención, ha permitido satisfacer todos los criterios, es decir, una vacuna por volumen unitario de dosis de solo 0,5 ml, conservando el título de vacuna durante un período prolongado de hasta 5 años a -20°C y también aumentando la inmunogenicidad requerida contra infecciones por rotavirus, que es igual o bastante más eficaz que la vacuna o vacunas contra rotavirus disponibles en el estado de la técnica, con tampones y un alto volumen de dosificación por unidad de vacuna.

El solicitante sostiene respetuosamente que la formulación de vacuna contra el rotavirus, según se reivindica en la presente invención, también ha demostrado su eficacia terapéutica sobre las vacunas convencionales contra rotavirus conocidas y disponibles comercialmente. El solicitante, en apoyo de esta declaración, ya ha proporcionado datos experimentales y resultados de ensayos clínicos en la solicitud de la presente invención (destacados a continuación), que indican claramente la superioridad en la generación de respuesta inmune (eficacia) sobre las formulaciones de vacunas de rotavirus convencionales disponibles.

Soporte experimental de la superioridad y / o eficacia de la formulación de vacuna de la presente invención.

Ejemplo 1- páginas 11-12 de la solicitud y Tabla-2:

Se tomaron tres formulaciones de vacuna contra el rotavirus con rotavirus 116E almacenadas a -20 ° C en 3 grupos (Grupo I, II y III) como se muestra a continuación y se analizaron (a los 0, 60 y 120 minutos) para determinar el efecto del tampón y la solución salina normal sobre el antígeno de la presente invención:

- Grupo I (sin tampón): 0,5 ml de Rotavirus 116 E formulación A a -20 ° C.
- Grupo II (con solución salina): 2 ml (equivalente a 4 dosis humanas de 0,5 ml por dosis humana) de la formulación A de Rotavirus 116 E mezclado con 5 ml de solución salina normal.
- Grupo III: (con tampón): 0,570 ml de Rotavirus 116 E formulación A + mezcla de [1,42 ml de tampón Citrato - Bicarbonato + 8 ml de 34,8 mEq HCl].

Los resultados que se muestran en la Tabla-2 establecen que, tanto para exponer el virus a condiciones salinas normales, como en presencia de soluciones tampón, el título de antígeno de rotavirus es estable y, por lo tanto, la vacuna es estable.

En el **ejemplo 3**, ejemplos 3.1 a 3.5 (páginas 15-18) se demuestra (Experimento in vitro) que la vacuna de Rotavirus 116E no requiere antiácido (resultados en las Tablas 5.1 a 5.5). A partir de las tablas anteriores, es evidente que a pH 2,0 durante 30 minutos también cualquier fórmula de vacuna contra el Rotavirus 116E puede resistir en ausencia de cualquier tampón o antiácido.

En el **ejemplo 4** (páginas 18-22, Resultados en las Tablas 8-10) se llevó a cabo un ensayo controlado aleatorio para evaluar y comparar la respuesta inmune de la vacuna en sujetos que recibieron ROTAVAC con tampón de citrato bicarbonato con aquellos que recibieron ROTAVAC sin el tampón. Los tres grupos de tratamiento se muestran a continuación:

Grupo I (recibió ROTAVAC® con 2,5 ml de tampón 5 minutos antes de la administración),

Grupo II (recibió ROTAVAC® sin tampón),

Grupo III (recibió ROTAVAC® inmediatamente mezclado con 2,5 ml de tampón antes de la administración).

Se observó la seroconversión de cuatro veces observada en los grupos que recibieron ROTAVAC® sin tampón antiácido (grupo II) y con tampón (grupos I y III) fue similar a 29.2% (grupo II), 24.5% (grupo I) y 25,1% (grupo III), respectivamente. (tabla 9).

Tabla 9: Seroconversión y 95 % de CI (2, 3 o 4 veces cambio en los títulos de anticuerpos) entre el valor basal y el día 84 post-vacunación

Veces cambio	Grupo I (N = 290)		Grupo II (N = 287)		Grupo III (N = 286)	
	%	95 % CI	%	95 % CI	%	95 % CI
2	30,7	(25,7, 36,2)	35,2	(29,9, 40,9)	33,5	(28,3, 39,2)
3	27,6	(22,8, 33,1)	32,4	(27,3, 38,1)	31,8	(26,7, 37,4)
4	24,5	(19,8, 29,7)	29,2	(24,3, 34,8)	25,1	(20,5, 30,5)

N = Número de sujetos evaluado en cada grupo; (95 % de CI) = Intervalos de confianza (Límite inferior, Límite superior)

Además, el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de la diferencia de la seroconversión (2 veces) entre los grupos de tratamiento fue $>-10\%$, indicando no inferioridad en la respuesta inmune lograda con los tres regímenes de tratamiento (tabla 10): La vacuna ROTAVAC® fue bien tolerada en los tres grupos de tratamiento que recibieron la vacuna con o sin tampón antiácido (Los datos experimentales detallados de arriba se describen y se dan en las páginas 11-22 de la solicitud).

De lo anterior, es evidente que la formulación de vacuna reivindicada sin tampón o antiácido es igual o más eficaz que la vacuna convencional conocida, la cual requiere protección de antiácido o tampón, mientras que la vacuna reivindicada no requiere ningún tampón o protección antiácido y solo 0,5 ml de la vacuna, equivalente a solo 5 gotas, son suficientes para administrar la dosis completa requerida frente a los 2-2,5 ml o 20-25 gotas de las formulaciones de vacunas convencionales.

Por tanto, D1, que describe una composición de vacuna convencional (que comprende un antiácido o un tampón), además de no revelar las características inventivas de la presente invención, tampoco demuestra la eficacia terapéutica de la formulación de la vacuna en ausencia de un antiácido o un tampón. Por tanto, las nuevas reivindicaciones 1-2, son inventivas a la luz de lo descrito en D1.

El solicitante enumera a continuación las principales diferencias entre la presente invención y D1:

<u>Presente invención (nuevas reivindicaciones 1 y 2)</u>	<u>D1</u>
Reivindicación 1: Una formulación de vacuna oral contra el rotavirus líquida, estable a los ácidos, sin tampón, con dosis de 0,5 ml, que comprende: (a) cepa 116E de rotavirus; (b) combinación de azúcares seleccionados entre sacarosa, lactosa y trehalosa; (c) hidrolizado de lactoalbúmina; y (d) albúmina de suero humano recombinante hasta el 0,4%,	- No se describe la vacuna sin tampón - No se describe una dosis de 0,5 mL
- la vacuna no requiere la administración previa o posterior de ningún antiácido o tampón - estable a pH ácido en el estómago, capaz de soportar la acidez del estómago sin pérdida de títulos, - capaz de provocar una respuesta inmunitaria contra rotavirus en ausencia de cualquier antiácido o tampón,	- La administración previa o posterior del tampón o antiácido es un requisito esencial - Inestable a pH ácido - Incapaz de provocar una respuesta inmune sin un tampón
Reivindicación 2: La vacuna contra el rotavirus es estable a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 60 meses, a $2-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 36 meses, a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 meses y a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante al menos 4 semanas.	- No se menciona la estabilidad a temperaturas comprendidas entre -20°C y 37°C

A la vista de los argumentos anteriores, el solicitante considera que queda demostrada la actividad inventiva de la presente invención y solicita que se vea superada esta objeción.

5. Conclusión y petición:

A la luz de los argumentos y modificaciones anteriores, el solicitante considera que las objeciones del examen de patentabilidad se verán superadas, por lo que solicita al examinador que permita que la presente solicitud avance hacia la concesión.

En este punto, el solicitante, además, destaca que la solicitud correspondiente en India ha sido concedida como Patente No. 325583 el 22 de noviembre de 2019.

6. Anexos:

Respetuosamente allego a su Despacho las reivindicaciones en limpio, en donde ya se encuentran las modificaciones a las reivindicaciones, todo ello con miras a responder las observaciones del Examinador.

7. Notificaciones:

Recibiré notificaciones en la Carrera 10A No. 121-48, Apto. 102, Edificio Pacandé, Bogotá, D.C., Colombia o en el correo electrónico info@herrero.com.co

Atentamente,



ADRIANA PAOLA PEÑARANDA URBINA

C.C 53.120.683 de Bogotá

T.P. 162.606 del C. S de J.