

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0006836

Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACIONES DE COMPOSICIONES DE VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL DENGUE”

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2020/000090

RESPUESTA AL OFICIO No. 31, NOTIFICADO EL 05 DE ENERO DE 2022

(PRIMER 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 previsto de prórroga en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 02 de junio de 2020, al momento de la radicación. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- la Reivindicación 1 se limita de acuerdo con el alcance de la anterior Reivindicación 8;
- se eliminan las Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 28;
- se elimina el término “*aproximadamente*” a lo largo del Capítulo Reivindicatorio;
- se agregan las nuevas Reivindicaciones 19 a 22, las cuales encuentran soporte en el Capítulo Reivindicatorio presentado originalmente;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 18, corresponden a las antiguas Reivindicaciones 8 a 15 y 19 a 38, respectivamente;
- se ajustan las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Despacho señala las siguientes objeciones en relación con la claridad y concisión del Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 17 no son claras porque describen una formulación conformada por varios componentes como un virus vivo atenuado, un flavivirus quimérico vivo atenuado, un amortiguador, azúcar, un glicol o alcohol de azúcar, un derivado de celulosa, una sal y un aminoácido o una combinación de estos, sin incluir el rango de concentración para cada uno de estos;
- las Reivindicaciones 1 y 17 no son claras porque reclaman una formulación que comprende al menos un virus vivo atenuado (LAV) del dengue o al menos un flavivirus quimérico vivo atenuado (LACV), sin incluir el serotipo ni la secuencia;
- las Reivindicaciones 1 y 17 no son concisas porque reclaman en más de una reivindicación independiente una formulación que comprende una vacuna contra el dengue, teniendo el mismo alcance y por lo tanto se superponen;
- las expresiones: “*alrededor de*”, “*opcionalmente*”, “*opcionalmente alrededor de*” y “*al menos*” presentes en las Reivindicaciones 1, 8 a 17, 23, 24, 26, 27 y 33 son imprecisas al no permitir definir el alcance reclamado;
- las Reivindicaciones 8 y 9 no son claras, porque no especifican el tipo de azúcar, sacarosa o trehalosa, presente en las formulaciones reclamadas,
- las Reivindicaciones 14 y 15 no son concisas porque reclaman los mismos componentes y proporciones descritos en la formulación de la Reivindicación 12.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, dado que no presenta evidencia técnica de una formulación que comprenda “cualquier” virus vivo como se reclama en la Reivindicación 1. El Despacho, señala que el Capítulo Descriptivo únicamente presenta evidencia una formulación tetravalente que comprenden LAV rDEN1Δ30-1545 PMVS (SEQ ID NO: 6); rDEN2 – rDEN2/4 Δ 30(ME)-25 1495,7163 PMVS (SEQ ID NO: 7); rDEN3 –

rDEN3Δ30/31-7164PMVS (SEQ ID NO: 8); y rDEN4 – rDEN4 Δ 30-7132,7163,8308 PMVS (SEQ ID NO: 9), a una potencia de 2×10^5 pfu/ml, en buffer fosfato de potasio 11 mM, 90 % de sacarosa, 50 mM de NaCl, 25 mM de Leu a pH 7,5, CMC a 5mg/ml, PG entre 0,2 % a 1% y propilenglicol 5 mg/ml.

Sumado lo anterior, el Despacho solita una rectificación del rango de concentración (9%) de azúcar en el Ejemplo 12, y el rango reclamado en el Capítulo Reivindicatorio (50 a 300 mg/mL).

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné brevemente en el numeral 1 del presente escrito. En particular, a la eliminación de las Reivindicaciones 1 a 7 y 16 a 28 y a la limitación realizada en la Reivindicación 1, a partir del alcance antes reclamado en la antigua Reivindicación 8. Adicionalmente la expresión “*aproximadamente*” fue eliminada a lo largo del Capítulo Reivindicatorio. Por lo que todas las objeciones relacionadas a estas, quedan totalmente superadas.

ii) En relación con la objeción relacionada con el alcance y la claridad de la Reivindicación 1, respetuosamente llamo nuevamente la atención del Despacho al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente a la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 8), la cual ahora reclama una formulación que comprende una vacuna viva atenuada contra el dengue que comprende al menos un virus vivo atenuado (LAV) del dengue o al menos un flavivirus quimérico vivo atenuado (LACV), en donde la composición está plenamente definida por las cantidades de los ingredientes activos y los excipientes comprendidos en ella. En este sentido, la nueva Reivindicación 1 ahora define completamente la formulación reclamada y por lo tanto considero que de esta manera se superan todas las objeciones relacionadas.

Además, en relación con la solicitud del Despacho de definir las secuencias del virus y el azúcar en la composición, y considerando la drástica limitación realizada, es pertinente señalar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Las modalidades que contienen elementos adicionales o particulares (p. ej., el serotipo o las secuencias específicas, las cantidades, los excipientes específicos, los tipos de azúcar, etc.), entran dentro del alcance de la invención y deberían estar plenamente cubiertas por el Capítulo Reivindicatorio. En consecuencia, las reivindicaciones no necesitan incluir elementos y condiciones específicas no esenciales, sino sólo aquellos rasgos y características que la distinguen del arte previo. Al incluir elementos no esenciales, el alcance de la protección se ve limitado en tanto que, para que existiera una infracción, dichos elementos no esenciales 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. En el presente caso, la formulación está definida en términos de sus características estructurales esenciales y las modalidades específicas de la misma deberían estar igualmente cubiertas por la protección de la patente.

iii) En relación al término “*opcionalmente*”, aún presente en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, me permito señalar que dicha expresión es perfectamente clara para la persona medianamente versada en la materia y normalmente aceptada en la práctica de las patentes a nivel mundial. Por lo tanto, el propósito de dicha expresión es definir modalidades en las que algunos componentes de la formulación reivindicada pueden estar o no presentes, lo cual es completamente claro y entendible por una persona versada en la materia y está comprendido dentro del concepto inventivo desarrollado por el inventor, como modalidades particulares completamente respaldadas en el Capítulo Descriptivo. Particularmente, cada vez que se incluye este término en las reivindicaciones, se definen completamente las opciones particulares de los componentes en la formulación. Por ejemplo, en la nueva Reivindicación 1 se define que NaCl y un aminoácido pueden o no estar presentes en la formulación, lo cual no representa un sinnúmero de probabilidades sino un número limitado de opciones que no introduce ambigüedad alguna respecto al alcance de la reivindicación.

Por todo lo anterior, me permito afirmar que una persona medianamente versada en la materia puede no sólo entender de forma clara el alcance de la materia reclamada en dichas reivindicaciones donde se menciona el término objetado, sino también puede reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos del campo técnico.

iv) En cuanto al término “*al menos*”, este no se considera impreciso en el Manual Andino de Patentes (a partir de aquí MAP) ni en la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad (en adelante Guía de la SIC), dado

que la persona medianamente versada en la materia estaría en la capacidad de entender que dicho término establece los requisitos mínimos que la presente invención requiere para poder ser reproducida. En este caso, dicha persona entendería que la formulación debe tener al menos una vacuna viva atenuada contra el dengue o al menos un flavivirus quimérico vivo atenuado para que funcione, pero podría tener más de una.

v) Con respecto a la concisión de las nuevas Reivindicaciones 5, 7 y 8 (antiguas Reivindicaciones 12, 14 y 15), respetuosamente difiero de la opinión del Despacho, ya que las Reclamaciones 7 y 8 reclaman alcances diferentes, particularmente la Reivindicación 7 depende de las Reivindicaciones 2 a 6 y reclama 90 a 200 mg/mL adicionales de trehalosa, mientras que la Reivindicación 8 menciona un rango de pH más estrecho, y 110 mg/mL adicionales de trehalosa, por lo que dichas reivindicaciones no mencionan los mismos componentes y cantidades reclamadas en la Reivindicación 5.

vi) En relación con las formulaciones del Ejemplo 12 es importante aclarar que corresponden a las de la Tabla 13. En este caso, es posible expresar la concentración en términos de mg/mL o en términos de porcentaje. Así, la concentración de azúcar en las formulaciones es equivalente a 90 mg/mL (9000 mg/100 mL, 9 g/100 mL o 9 % p/v), como podrá comprobar el Despacho a través de un cálculo sencillo y cuyo valor está en el rango de 50 a 300 mg/mL como se indica en la Reivindicación 1.

En consecuencia, me permito afirmar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad, concisión y soporte establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

c) En relación con el Capítulo Descriptivo, cabe señalar que los ejemplos de una solicitud de patente deben ser considerados como modalidades ilustrativas de la invención y no limitativas, es decir, los ejemplos en realidad corresponden a ilustraciones prácticas del concepto inventivo desarrollado, y de ninguna manera pueden considerarse como el único alcance reivindicable posible. Así, limitar únicamente a la materialización del concepto ilustrada en los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, reduciría injustamente el alcance de la protección del concepto inventivo a que el inventor tiene derecho, y facilitaría a un tercero aprovechar injustamente el desarrollo realizado por el Solicitante aprovechando la invención sin infringir la patente, desdibujando completamente

el sistema de protección de propiedad intelectual vía patente. Por lo anterior considero que la objeción del Despacho ha sido superada, en tanto el Capítulo Descriptivo cumple con el requisito de suficiencia ya que le permitiría a una persona medianamente versada en la materia reproducir la invención y su contenido es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones.

3. a- El Despacho considera que todas las características esenciales reclamadas en la Reivindicación 1 se encuentran anticipadas por US2016/0296616 (D1) y por lo tanto la presente invención no cumple con el requisito de novedad.

Particularmente, el Despacho señala que D1 divulga composiciones que comprenden un virus del dengue atenuado, un tampón a un pH de alrededor de 5,0 a 8,0; un azúcar o un polialcohol; un derivado de celulosa seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa; hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)

Además, D1 señala que la formulación también puede contener solventes como TRIS o buffer fosfato, sacarosa o trehalosa, un derivado de celulosa como carboximetilcelulosa, un polialcohol como polietilenglicol, propilenglicol, un glicol como glicerol o propilenglicol, un adyuvante como, en donde la formulación se leofiliza. Por consiguiente, las Reivindicaciones dependientes 2 a 7, 29 y 30, tampoco cumplen con el requisito de novedad.

b- En respuesta, respetuosamente llamo la atención del Despacho al Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en donde se eliminó por completo la Reivindicación 1 y la nueva Reivindicación 1 corresponde a la antigua Reivindicación 8, superando la objeción levantada. Por tanto, la materia ahora reclamada en la presente solicitud es novedosa a la luz de D1.

7. a- El Despacho señala que la presente invención no tiene nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de D1 y de la patente WO2017/179017 (D2).

El Despacho considera a D1 como arte previo más cercano a la presente solicitud, ya que divulga una composición inmunogénica que comprende un virus vivo atenuado del dengue, una solución amortiguadora, azúcar o un derivado de celulosa para el desarrollo de vacunas que induzcan una respuesta inmune hacia un antígeno. Adicionalmente, divulga que la composición contiene una solución amortiguadora con un pH comprendido entre 5.0 y 8.0, virus en una cantidad de 1×10^5 a 1×10^{13} , agentes estabilizantes como azúcares, polímeros,

aminoácidos como glicina o lisina. D1 también divulga la caracterización de las composiciones y el efecto sobre la protección de la saliva.

El Despacho afirma que a diferencia entre D1 y la formulación de las Reivindicaciones 8 y 9 consiste en la concentración de azúcar y el tipo de derivado de celulosa. Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a esa diferencia, puesto que las Reivindicaciones 1 a 8 y 9 no definen adecuadamente las características técnicas esenciales de la composición reclamada. Por lo tanto, en opinión del Despacho, no es posible asociar los datos del Capítulo Descriptivo a la materia reclamada.

Así las cosas, el problema técnico es: *“¿Cómo modificar la formulación conocida en el documento D1 con el fin de proporcionar otra formulación alternativa?”*

Sin embargo, el incluir concentraciones alternativas en los componentes y carboximetilcelulosa como derivado de celulosa, ya está divulgado en D1 que se refiere a un rango de 0.005 a 10 % respecto a la concentración total de los adyuvantes contenidos en la composición y la adición de un polímero como carboximetilcelulosa. Adicionalmente, D2 divulga composiciones que inducen una respuesta inmune hacia los cuatro serotipos del virus del dengue, la cual contiene NaCl de 25 a 200 mM

En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia estaría motivada incluir concentraciones alternativas en los componentes y carboximetilcelulosa como derivado de celulosa de D1 o D2 o cloruro de sodio como los divulgado en D2 en la formulación de D1 para así llegar al objeto de las Reivindicaciones 8 y 9. Por lo cual se considera obvia.

b- i) En primer lugar, es importante señalar que la presente invención ahora reclama una formulación que comprende una vacuna viva atenuada contra el dengue que comprende al menos un virus vivo atenuado (LAV) del dengue o al menos un flavivirus quimérico vivo atenuado (LACV) de 100-10000000 pfu/mL, un amortiguador de pH de 6,5 a 8,5, 50-300 mg/mL de azúcar, 2,5-10,0 mg/mL de propilenglicol o glicerol, y 0,3-10 mg/mL de carboximetilcelulosa de sodio, opcionalmente 10-150 mM de NaCl, y opcionalmente 10-100 mM de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en Ala, Asp, His, Leu, Lys, Gln, Pro y Glu, o una combinación de estos

ii) A su vez, D1 divulga una composición inmunogénica que comprende un vector de virus recombinante formulado en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende: (i) PMAL-C16 o (ii) de aproximadamente 0,1% a 10% de un tensioactivo

zwitteriónico, en donde dichas composiciones comprenden además un antígeno, una solución amortiguadora de pH de entre 5,0 y 8,0, un agente estabilizador como un azúcar, un polímero que incluye carboximetilcelulosa (CMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polialcoholes que incluyen glicerol, polietilenglicol, propilenglicol; tensioactivos; y ácidos orgánicos comestibles, aminoácidos y un lioprotector y en donde el antígeno puede comprender un organismo completo, muerto, atenuado o vivo, incluido el virus del dengue.

Además, D1 divulga que el vector de virus recombinante es un vector de adenovirus que codifica un antígeno heterólogo, particularmente, el vector de adenovirus es el virus de la influenza, o el antígeno heterólogo es el virus ébola, tal y como se señala en los Ejemplos 1 a 12.

Dado lo anterior la presente solicitud difiere de D1 en que este último comprende al menos un vector de virus recombinante (gripe o Ébola) y PMAL-C16 o un tensioactivo zwitteriónico y las cantidades particulares del virus y el azúcar. El Despacho no explica que habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a escoger específicamente los componentes reclamados en la Reivindicación 1 para desarrollar una composición que comprende una vacuna para el virus del dengue, **entre los más de 50 posibles virus mencionados en D1**. De hecho, el Despacho no explica por qué dicha persona habría optado por **no incluir PMAL-C16 o un tensioactivo zwitteriónico en la composición reivindicada**

iii) A su vez, D2 está dirigido a composiciones, métodos y usos para inducir una respuesta inmunitaria a los cuatro serotipos del virus del dengue en un niño o adulto joven de 1 año a aproximadamente 20 años. D2 señala de forma general composiciones farmacéuticas para ser administradas de manera conveniente, por ejemplo, por vía subcutánea, intravenosa, por vía oral, por inhalación, intradérmica, aplicación transdérmica, intravaginal, etc., en donde, dependiendo de la vía de administración, el ingrediente activo puede estar contenido en un tampón protector, una formulación estabilizadora, excipientes, vehículos, agentes proteicos estabilizadores, agentes carbohidrato, tensioactivos, intervalos de dosis de virus del dengue atenuado vivo o quimeras de flavivirus de aproximadamente 10^2 a aproximadamente 10^6 UFC.

Particularmente, D2 menciona formulaciones que incluyen albúmina de suero humano (HSA) recombinante, sacarosa, manitol, alanina, metionina, MSG, trehalosa, arginina y urea. Más particularmente, D2 describe cuatro formulaciones que contienen 15 % de trehalosa, 2% de F-127, 1% de HSA (formulación 1); trehalosa al 15%, F-127 al 2%, HSA al 1%, CaCl_2 1

mM/SO₄ 0,5Mg (formulación 2); 15 % trehalosa, 2% F-127, 1% HSA, 0,5% quitosano (formulación 3) y 22,5% trehalosa, 3% F-127, 1,5% HSA (formulación 4) [párrafo 000128].

Por lo tanto y aunque D2 menciona de forma general composiciones para serotipos del virus del dengue, D2 tampoco contiene las enseñanzas, sugerencias o indicaciones que conduzcan a desarrollar formulaciones como las reclamadas en la presente solicitud. De hecho, **D2 NO complementa** las enseñanzas de D1 para llegar a la composición reivindicada.

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 el MAP establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene 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**¹. En el presente caso, nada en D1 o D2 enseña o incluso sugiere la estructura particular (es decir, los componentes específicos de la composición) de la formulación reclamada, y mucho menos proporciona una expectativa razonable de predecir sus efectos técnicos como se muestra en los Ejemplos 1 a 12. De hecho, ninguno de los documentos citados por el Despacho presenta un estudio completo del efecto de los componentes de la composición sobre la estabilidad y potencia de los diferentes serotipos de dengue, y por lo tanto, la presente invención no es obvia a partir del arte previo.

Además, respetuosamente me permito recalcar que el análisis de nivel inventivo no debe basarse en si los compuestos o cualquier otro tipo de invenciones son “*mejores*” que el arte previo o si tienen efectos mejorados, sino en si la invención reivindicada (en particular, las diferencias estructurales entre las reivindicaciones y el estado de la técnica más cercano) se deriva obviamente del mismo², en donde obvio se entiende como si dicha persona medianamente versada en la materia estaría motivada para modificar o adaptar el estado de la técnica como se indica en las reivindicaciones, lo cual, como se demostró a lo largo del presente documento, no es el caso, dado que ni D1 ni D2 proporcionan las enseñanzas requeridas para llegar de manera obvia a la invención, con su estructura particular y sus efectos técnicos específicos.

De manera similar, el MAP establece que el análisis de nivel inventivo requiere determinar si el estado de la técnica **en su conjunto** proporciona enseñanzas que guían a la persona

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones, sección 10.8.1

² Ibídem. Sección 10.8.2

medianamente versada en la materia a modificar el estado de la técnica más cercano para llegar a la invención³. El MAP establece que 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. Como tal, el análisis de nivel inventivo no solo se basa en encontrar meras invitaciones en el estado de la técnica para probar modificaciones arbitrarias y aleatorias (como argumentó el Despacho en su análisis), sino en identificar enseñanzas específicas en dichos documentos que brindan una particular orientación sobre las modificaciones necesarias para llegar inequívocamente a la invención de forma obvia y sin ambigüedades. En este caso, D1 no proporciona tales enseñanzas particulares que llevarían a la persona medianamente versada en la materia a las formulaciones reclamadas, por lo que se debe reconocer el nivel inventivo de las mismas.

4. De esta forma, 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:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones.

³ Ibídem Sección 10.2.1

⁴ Ibídem Sección 10.2.1 Ejemplo 1