

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2020/0006836

**Solicitud de Patente de Invención titulada: “FORMULACION QUE
COMPRENDE UNA VACUNA VIVA ATENUADA CONTRA EL DENGUE”**

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME LLC.

Nuestra Ref.: P2020/000090

**RESPUESTA AL OFICIO No. 15813, NOTIFICADO EL 20 DE SEPTIEMBRE DE
2023**
(CUARTO 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 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 27 de julio de 2023, en respuesta al tercer examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se limitó la Reivindicación 1 de acuerdo con el alcance de la antigua Reivindicación 26;
- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 25
- se agregaron las nuevas Reivindicaciones 2 y 3, las cuales hacen referencia a modalidades adicionales que definen el pH y cepas particulares, lo cual encuentra soporte en los rangos inicialmente reclamados en la antigua Reivindicación 23.

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 reclamada.

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

- la Reivindicación 1 no es clara y carece de sustento en el Capítulo Descriptivo porque menciona que la formulación comprende “*al menos un virus vivo atenuado (LAV) del dengue o al menos un flavivirus quimérico vivo atenuado (LACV)*”, lo cual abarca un amplio rango de opciones para las cuales no hay soporte de ejemplos en el Capítulo Descriptivo;
- las Reivindicaciones 24 y 25 no son concisas porque ambas reclaman de forma independiente una formulación que comprende la vacuna viva atenuada contra el dengue, con el mismo alcance;
- la Reivindicación 25 no es clara porque depende de sí misma;
- la Reivindicación 26 no es clara porque contiene el error tipográfico “25que”.

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no divulga la invención suficientemente para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla, dado que el Capítulo Descriptivo no presenta evidencia técnica de una formulación que comprenda “cualquier” virus vivo atenuado (LAV) del dengue o al menos un flavivirus quimérico vivo atenuado (LACV), de 600-200.000 pfu/mL, 5-300 mM de amortiguador de histidina, TRIS, Bis-Tris o fosfato, o una combinación de estos a pH de 7,0 a 8,0, 50-300 mg/mL de azúcar, 3-10,0 mg/mL de propilenglicol o glicerol, y 3-10 mg/mL de carboximetilcelulosa de sodio.

En relación con los argumentos presentados en respuesta al tercer examen de fondo, el Despacho argumenta que la expresión objetada en la Reivindicación 1 abarca uno o más virus, pero los Ejemplos del Capítulo Descriptivo que comprenden todos los componentes reclamados son aquellos que tienen las cuatro cepas DENV1, DENV2, DENV3 o DENV4, mientras que aquellos ejemplos que tienen una sola cepa (Ejemplos 1 a 4) no incluyen todos los demás componentes mencionados en la Reivindicación 1.

Además, el Despacho indica que las Reivindicaciones 24 a 26 no mencionan ejemplos particulares, ya que la única diferencia es la frase "*es tetravalente y comprende un virus vivo atenuado*". En consecuencia, el Despacho sugiere limitar la reivindicación independiente a una generalización razonable de la materia ejemplificada en el Capítulo Descriptivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las drásticas modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como lo mencioné en el numeral 1 del presente memorial. Particularmente, la Reivindicación 1 ahora define que la la vacuna viva atenuada contra el dengue reclamada es tetravalente, además de definir las 4 cepas del virus atenuado y sus cantidades, como lo solicitó el Despacho en su análisis. Adicionalmente, los excipientes b) a g) están definidos por su estructura y su cantidad, por lo que hace referencia a un grupo limitado de definiciones y rangos. Las modificaciones introducidas claramente limitan drásticamente el alcance pretendida, con el único fin de superar las objeciones elevadas por el Despacho en esta etapa del trámite y, de ninguna manera deberían interpretarse como la aceptación de la interpretación sobre el soporte y la evidencia proporcionados en el Capítulo Descriptivo para el alcance anteriormente mencionado hecho por el Despacho.

En consecuencia, considero 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.

3. a- El Despacho insiste en que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de las patentes US2016/0296616 (D1) y WO2017/179017 (D2).

Particularmente, el Despacho insiste en que D2, el arte previo más cercano a la Reivindicación 1, divulga composiciones que inducen una respuesta inmune a los cuatro serotipos del virus del dengue, que comprenden un virus del dengue vivo atenuado (LAV) o un flavivirus quimérico vivo atenuado de 10^2 a 10^6 UFP, buffer fosfato pH 7.4, azúcar en una concentración de 4% a 6%, glicerol o propilenglicol, carboximetilcelulosa 0.7% y cloruro de sodio de 25 a 200 mM.

En consecuencia, la diferencia entre la Reivindicación 1 y la formulación divulgada en D2 consiste en la concentración de algunos componentes como propilenglicol (PG) o glicerol.

Sin embargo, el Despacho considera que no hay un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la Reivindicación 1 no define adecuadamente las características técnicas esenciales de la composición reclamada. Particularmente, la formulación puede contener al menos un LAV, se describen rangos muy amplios para algunos de los componentes, acompañados de términos imprecisos y no se define la naturaleza del componente reivindicado. Por lo tanto, no es posible asociar los datos del Capítulo Descriptivo a la materia reclamada.

Así las cosas, el problema técnico que resuelve la presente invención sería: “¿Cómo modificar la formulación conocida en el documento D2 con el fin de proporcionar otra formulación alternativa?”

Sin embargo, incluir la concentración de carboximetilcelulosa de sodio reclamada, ya está divulgado en D1 que se refiere a composiciones que 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, NaCl en 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 al 0,7 % (7 mg/ml).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir concentraciones alternativas en los componentes, como los divulgados en D1 en la formulación de D2, para así llegar al objeto de la Reivindicación 1.

Adicionalmente, D1 menciona la adición de aminoácidos, tehalosa, gelatina, lo cual demostró un aumento en el porcentaje de recuperación de virus en el *biofilm* cuando el pH es alto, prevención de la caída del pH en el *biofilm* después del secado mediante la adición de detergente, incremento en la recuperación del virus y en la protección contra la degradación en la saliva, un ejemplo de la formulación evaluada y la estabilidad de las formulaciones sólidas durante por un tiempo mayor a 36 meses.

Por su parte, D2 menciona formulaciones que contienen 4% a 6% de trehalosa, 3% (p/v) de poloxámero 407, albúmina, polivinilpirrolidona (PVP), carboximetilcelulosa, cloruro de potasio o cloruro de sodio 25 a 200 mM, donde las muestras están liofilizadas, la vacuna es tetravalente y composiciones que inducen una respuesta inmune a los cuatro serotipos del virus del dengue, que pueden contener cloruro de sodio de 25 a 200 mM. Por lo que el Despacho concluye que la presente solicitud carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, las Reivindicaciones 2 a 26 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación dependiente, aporte nivel inventivo a la formulación de la Reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a esta objeción, en primer lugar, me permito nuevamente llamar la atención del Despacho sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto. Particularmente, el alcance se limitó de forma drástica a una formulación tetravalente que comprende 4 cepas junto con sus cantidades y excipientes, como sigue:

- a) una vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue que comprende i) 600 a 200.000 pfu/mL de virus rDEN1Δ30, ii) 600 a 200.000 pfu/mL de virus rDEN2/4Δ30, iii) 600 a 200.000 pfu/mL de virus rDEN3Δ30/3, y iv) 600 a 200.000 pfu/mL de virus rDEN4Δ30;
- b) 11 mM de amortiguador de fosfato de potasio a pH de 7,0-8,0;
- c) 90 mg/mL de sacarosa;
- d) 5 mg/mL de propilenglicol;
- e) 5 mg/mL de carboximetilcelulosa;
- f) 50 mM de NaCl; y
- g) 25 mM de Leu.

Ahora bien, teniendo en cuenta el alcance drásticamente limitado de las reivindicaciones, tomaré a D2 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud para los propósitos de este análisis, tal como lo hizo el Despacho. Aunque el Examinador considera que D2 revela composiciones que inducen una respuesta inmunológica a los cuatro serotipos del virus del dengue que comprenden un virus del dengue vivo atenuado (LAV) o un flavivirus quimérico vivo atenuado (LAVC) de 10^2 a 10^6 PFU, amortiguador de fosfato pH 7.4, azúcar en una concentración del 4% al 6%, glicerol o propilenglicol, carboximetilcelulosa al 0.7%, 25 a 200 mM de cloruro de sodio, D2 realmente enseña una composición estable de virus del dengue tetravalente que requiere estabilizadores particulares ("Específicamente, la presente invención proporciona una composición de vacuna que comprende un virus vivo atenuado, en la cual la estabilidad de la composición se mejora con la presencia de albúmina sérica humana y/o colágeno o gelatina o sus versiones hidrolizadas." (página 19, primer párrafo, última oración de D2, mi traducción)).

En particular, D2 ilustra dos composiciones preferidas de virus del dengue tetravalente que comprenden ya sea albúmina sérica humana o gelatina (Tablas 1 y 2 de D2) y numerosas otras composiciones de virus del dengue tetravalente que comprenden ya sea gelatina

hidrolizada, gelatina, albúmina sérica humana, colágeno hidrolizado o colágeno (Tablas 3, 7-12, 16-19 y 22-232 de D2), con datos de estabilidad mejorados (Tablas 4-6, 13-15 y 20-21 de D2). Específicamente, D2 menciona formulaciones que incluyen albúmina sérica humana recombinante (HSA), sacarosa, manitol, alanina, metionina, MSG, trehalosa, arginina y urea [párrafos 000107 y 000108]. Más específicamente, D2 describe cuatro formulaciones que contienen 15% de trehalosa, 2% de F-127, 1% de HSA (formulación 1); 15% de trehalosa, 2% de F-127, 1% de HSA, CaCl₂ 1 mM/SO₄ 0.5mg (formulación 2); 15% de trehalosa, 2% de F-127, 1% de HSA, 0.5% de quitosano (formulación 3); y 22.5% de trehalosa, 3% de F-127, 1.5% de HSA (formulación 4) [párrafo 000128].

Por el contrario, la composición de virus del dengue tetravalente reclamada en la presente solicitud comprende otros estabilizadores no enseñados por D2: un derivado de celulosa específico (carboximetilcelulosa sódica [CMC]) y un glicol específico (propilenglicol [PG]). Estos dos componentes, cuando se utilizan juntos, mejoran la estabilidad de la composición como se ha demostrado en el Capítulo Descriptivo (párrafos [0012], [0218] y Tablas 13, 14a y 14b de la Memoria Descriptiva). Particularmente, y como se describe en el párrafo [0218] del Capítulo Descriptivo, las concentraciones de 0.2% a 1% de CMC o PG en varias combinaciones muestran estabilidad similar entre sí. Más importante aún, el Capítulo Descriptivo demuestra que el uso de una combinación de CMC y PG resulta en una estabilidad aumentada en comparación con formulaciones sin dicha combinación (es decir, en comparación con formulaciones con CMC o PG individualmente). Dicha estabilidad mejorada no es predecible a partir de D2 o de la combinación de los documentos del arte previo citados, como se discute a continuación. Lo cierto es que D2 no enseña el uso de CMC o PG, y mucho menos la combinación de CMC y PG, en una composición de virus del dengue tetravalente para mejorar la estabilidad de la composición.

Ahora bien, con respecto a D1, el Despacho señala que éste habría sugerido la inclusión de CMC. Sin embargo, D1 está dirigido a una formulación de administración bucal y/o sublingual (es decir, una formulación no inyectable que es una composición amorfa sustancialmente sólida o una formulación de portador sustancialmente sólida) que requiere específicamente PMAL-C16 o un surfactante zwitteriónico (ver párrafos [0005-0006], [0012], [0016-0019] y [0064-0069] de D1). Las formulaciones descritas en D1 están diseñadas específicamente para abordar limitaciones con vacunas inyectables, como el dolor en el sitio de inyección y los riesgos de seguridad para los profesionales de la salud. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia de las vacunas no buscaría en esta referencia orientación para mejorar la estabilidad de una vacuna inyectable (párrafo [0005] de D1). De hecho, vale la pena preguntarse ¿por qué una persona medianamente versada en

la materia tomaría como relevante un documento que divulga composiciones bucales o sublinguales cuando tiene la intención de diseñar composiciones inyectables? Solicito amablemente al Despacho resolver esta pregunta de insistir en su posición sobre D1.

A diferencia de la presente invención, D1 no "resuelve" el problema de estabilidad de una vacuna inyectable, sino que sugiere desarrollar una composición de vacuna que se administre a la mucosa bucal y/o sublingual (párrafo [00018] de D1).

Además, D1 enseña el uso de un polímero soluble en agua (la carboximetilcelulosa se proporciona como un ejemplo, párrafo [0070]) y un polialcohol (el propilenglicol se proporciona como un ejemplo, párrafo [0071]) en una **composición sólida amorfa que se administra por vía oral**. Por lo tanto, D1 no proporciona ejemplos de formulaciones inyectables que contengan propilenglicol o carboximetilcelulosa, ya sea individualmente o en combinación. De hecho, D1 ni siquiera revela ni discute el uso combinado de propilenglicol y carboximetilcelulosa para aumentar la estabilidad de cualquier composición de vacuna. En consecuencia, la combinación de D1 y D2 no habría motivado a la persona medianamente versada en la materia a combinar propilenglicol y carboximetilcelulosa en una composición de vacuna del dengue tetravalente con el objetivo de obtener una estabilidad mejorada

Por lo tanto, ninguno de los documentos del arte previo citado, ya sea individualmente o en combinación, enseña o sugiere el uso **tanto** de un derivado de celulosa específico (carboximetilcelulosa sódica) junto con un glicol específico (propilenglicol) para proporcionar estabilidad a una composición de virus del dengue tetravalente, y mucho menos una **estabilidad mejorada**, en las cantidades reclamadas. Destaco respetuosamente que el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud demuestra que la combinación de carboximetilcelulosa y propilenglicol proporciona una estabilidad aumentada a la formulación reivindicada de la vacuna del dengue en comparación con una formulación que contiene cualquiera de estos excipientes individualmente. La estabilidad aumentada proporcionada por esta combinación no era predecible a partir del arte previo, y, de hecho, los documentos citados no ofrecen ninguna motivación a la persona medianamente versada en la materia para utilizar la combinación específica reclamada para estabilizar una vacuna inyectable, o específicamente, una composición de vacuna de virus del dengue tetravalente.

A la luz de lo anterior, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) 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. De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (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***”² (énfasis fuera del texto).

En el presente caso, no hay ninguna sugerencia en D1 o D2 que llevaría de forma obvia e inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a desarrollar una formulación atenuada de dengue tetravalente como la aquí descrita, que no solo incluye rangos y cantidades particulares para sus componentes, sino que utiliza específicamente una combinación de carboximetilcelulosa y propilenglicol. Además, incluso si ese fuera el caso, la persona medianamente versada en la materia no podría haber predicho razonablemente los efectos técnicos específicos derivados de las características reivindicadas, es decir, una estabilidad mejorada; por el contrario, dicha persona necesitaría recurrir a experimentación adicional extensa para llegar a cualquier conclusión particular.

En consecuencia, como se resalta en Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la formulación reclamada en la presente invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por previo. De tal manera que en vista de que no existe alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

4. En este punto, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado en las oficinas de Australia, Corea del Sur, Estados Unidos, Eurasia, Indonesia, Japón y Rusia, entre otros. En particular, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se basa en el alcance aceptado por la USPTO en la contraparte correspondiente, según lo indicado en el *Notice of Allowance* emitido el 07 de septiembre de 2023.

¹ Comunidad Andina de Naciones, Manual Andino de Naciones, (2022) Sección 11.11.1

² Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. 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:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.