

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-160843-00004-0000

Fecha: 2013-04-04 11:02:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia Expediente No. 10160843
Asunto Solicitud de patente para
PESTIVIRUS ATENUADOS
Solicitante **BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH**
Fecha de solicitud 22 de diciembre de 2010

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **21617** notificado por fijación en lista de 27 de noviembre de 2012 y con solicitud de prórroga del 30 de enero de 2013.
2. Mediante oficio No. **21617** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

2.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio**

La solicitante desea presentar un nuevo capítulo reivindicatorio con el ánimo de superar las objeciones del Oficio 21617. El soporte a dichas modificaciones puede ser encontrado en el capítulo descriptivo como fue originalmente presentado.

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2.2. Claridad y concisión en las reivindicaciones

El examinador menciona que las reivindicaciones 1 a 4 no son claras ni concisas porque caracterizan a la composición mediante el pestivirus que esta contiene, pero no presenta las características técnicas esenciales de la composición como los adyuvantes o las proporciones de los componentes de dicha composición. Adicionalmente, caracteriza al pestivirus porque no produce una glicoproteína E^{rns} dimérica, lo cual no es conciso ni claro pues hace que la reivindicación bajo estudio tenga un alcance indeterminado.

Con el fin de superar estas objeciones, las antiguas reivindicaciones 1 a 5, han sido eliminadas y se han adicionado las características de la reivindicación 14 a la nueva reivindicación 1. Además, se ha incluido una nueva reivindicación 2, referida a la nueva reivindicación 1 e incluye características de la antigua reivindicación 8.

El Examinador menciona que la reivindicación 18 no es clara porque reclama la composición de interés mediante el uso que esta puede tener: "... para la profilaxis de una infección por pestivirus". Se sugiere retirar esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

Se aclara que en la nueva reivindicación 11 (antigua reivindicación 18), la característica "para la profilaxis de una infección de pestivirus" ha sido eliminada.

El Examinador además argumenta que la reivindicación 19 no es clara ni concisa porque caracteriza un pestivirus mediante la no producción de glicoproteína E^{rns} dimérica y una mutación en la proteína N^{pro}, sin embargo esta caracterización no permite comprender cuál es la modificación del virus. Se recuerda al solicitante que para reclamar este tipo de material biológico debe ser reclamado indicando el tipo de microorganismo que se trata, la modificación que tiene (secuencia introducida o mutación realizada) y el número de depósito biológico del mismo. En ese mismo sentido las reivindicaciones 20 a 22 tampoco son claras.

Con el fin de superar esta objeción a claridad, una nueva reivindicación 12 incluye características de las antiguas reivindicaciones 19, 23 y 24

El Examinador menciona que la reivindicación 28 no es clara ni concisa porque caracteriza un BVDV atenuado mediante la NO producción de glicoproteína E^{ms} dimérica. Se recuerda al solicitante que para reclamar este tipo de material biológico debe ser reclamado indicando el tipo de microorganismo que se trata, la modificación que tiene (secuencia introducida o mutación realizada) y el número de depósito biológico del mismo. En ese mismo sentido las reivindicaciones 29 a 30 tampoco son claras.

Con el fin de superar esta objeción, en una nueva reivindicación 16 se incluyen las características de la antigua reivindicación 28.

El Examinador menciona que el método de la reivindicación 32 no es conciso porque esta revelado de manera independiente y sin mencionar con claridad la forma de realizar la mutación. Se sugiere hacerlo dependiente de las demás reivindicaciones. En ese sentido las reivindicaciones 33 a 34 no presentan características que logren darle concisión a dicho método reclamado.

Se aclara que con el fin de superar esta objeción, las antiguas reivindicaciones 32 a 34 han sido eliminadas.

Debido a las correcciones anteriores, los pestivirus atenuados de las actuales reivindicaciones, se encuentran claramente definidos, estando las deficiencias del artículo 30 Decisión 486 de la Comunidad Andina, superadas.

2.3. **Análisis de novedad**

El Examinador refiere que las reivindicaciones 1 a 31, se ven afectadas por novedad, por los documentos D1, D2 o D3.

Al respecto, queremos llamar la atención que se han efectuado las siguientes modificaciones:

- (1) Las nuevas reivindicaciones 1 a 16, son novedosas e incluyen altura inventiva sobre D1 a D3. La nueva reivindicación 1, se refiere a una composición inmunogénica que comprende pestivirus atenuados, donde la última cisteína dentro de la glicoproteína E^{ms} es deletcionada o sustituida.
- (2) La nueva reivindicación 12, se refiere a pestivirus atenuados, donde la donde la última cisteína dentro de la glicoproteína E^{ms} es deletcionada o sustituida y donde la N^{pro} incluye deletciones adicionales.
- (3) Una nueva reivindicación 16, se ha referido a un pestivirus BVDV atenuados, donde la última cisteína dentro de la glicoproteína E^{ms} es deletcionada o sustituida.

Novedad sobre el documento D1:

Con respecto al documento D1, queremos puntualizar que las nuevas reivindicaciones 1, 12 y 16, y todas las reivindicaciones dependientes de las mismas son por lo tanto, novedosas a la luz de D1 (EP-A_982 402).

Nuevamente, la reivindicación provee una composición inmunogénica que comprende pestivirus atenuados, donde la glicoproteína E^{ms} es incapaz de formar dímeros E^{ms} y donde dicha deficiencia en formar dímeros E^{ms}, causa dicha atenuación. El documento D1, no divulga una composición inmunogénica que comprenda pestivirus atenuados, donde la glicoproteína E^{ms} es modificada de tal forma que es incapaz de formar dímeros. El documento D1, provee un pestivirus de fiebre porcina clásica quimérico de la cepa C, donde la glicoproteína E^{ms} es reemplazada por la glicoproteína E^{ms} de BVDV tipo II cepa 5250, en particular por los aminoácidos 268 a 494 [ver parágrafo 0027]. El parágrafo [0027], no enseña por lo tanto, que las glicoproteínas E^{ms} de BVDV sean o estén modificadas, de tal manera que ya no formen dímeros de glicoproteína E^{ms}.

El Examinador además hace referencia al párrafo [0021] del documento D3, donde la invención, eventualmente permite algunas modificaciones y dichas modificaciones pueden ser por ejemplo: “comprende la delección o introducción de un codón que codifica cisteína, permite por lo tanto la ruptura o la formación de un puente de disulfuro entre proteínas virales, efectuando por lo tanto dimerización o multimerización” (Con énfasis).

Sin embargo nos permitimos aclarar que el párrafo [0021] es meramente una afirmación general, que no menciona específicamente o se refiere a la glicoproteína E^{ms} como objeto específico. Adicionalmente, el documento D1 no especifica, cuál de los residuos de cisteína son los necesarios para ser delecionados o sustituidos, y lograr, así la atenuación.

Adicionalmente, ni el párrafo [0021] de D3, ni ninguno otro del documento D1 enseña o divulga una composición inmunogénica que incluye pestivirus, donde el pestivirus se encuentra atenuado debido a una delección, inserción o sustitución dentro del carboxi-terminal de la glicoproteína E^{ms}.

Así, las reivindicaciones 1, 12 y 16 y cualquier reivindicación dependiente, son novedosas por lo tanto, a la luz de D1.

Novedad sobre el documento D2:

Las reivindicaciones 1, 12 y 16 y cualquier reivindicación dependiente de las mismas, son novedosas por lo tanto, a la luz de D2 (van Gennip et al., 2005).

El documento D2 ni divulga ni enseña que los pestivirus, los cuales pierden su habilidad para formar dímeros, estén atenuados y puedan ser usados en composiciones inmunogénicas para la vacunación. En el documento D2, simplemente el papel de la dimerización de la glicoproteína E^{ms} para la replicación de CSFV e infección, fue estudiada. En la página 2273, 2º párrafo, se puede leer, por ejemplo:

"El residuo de cisteína en la posición del aminoácido 438 en la cepa C de CSFV fue mutada a una serina. El gen mutante E^{ms} se insertó en el cDNA infeccioso de longitud completa, generado a partir del genoma de ARN de la cepa C de CSFV. Mediante genética reversa, una mutante de virus fue generada, expresando monómeros de E^{ms}. Este virus fue capaz de crecer hasta alcanzar aproximadamente el mismo título como la cepa C silvestre, pero cuando se cultivan bajo metilcelulosa, el tamaño de la placa aumenta comparado con la cepa C silvestre. Esto indica, que la afinidad por HS podría verse afectada por la supresión del estado dimérico de Erns". [Énfasis añadido]

Por otra parte, D2 concluye con la siguiente frase:

"Tal vez, en estudios *in vivo* con virus recombinantes que expresan E^{ms} monomérico, ayudará a entender el modo de interacción entre el virus CSFV y el receptor HS, y el papel de la RNasa en la inmunosupresión de su huésped." (Página 2284, última frase).

Así, el documento D2 no describe ni discute la atenuación. En resumen, por lo tanto las reivindicaciones 1, 12 y 16, y cualquier reivindicación dependiente de las mismas son nuevas sobre el documento D2.

Novedad sobre el documento D3:

Las nuevas reivindicaciones 1, 12 y 16, y todas las reivindicaciones dependientes de las mismas son nuevas a la luz del documento D3 (W02005-111201).

Una vez más, la reivindicación 1 proporciona una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuados, en el que la glicoproteína E^{ms} es incapaz de formar dímeros E^{ms} y donde dicha deficiencia en la formación de dímeros causa dicha atenuación. El documento D3 no describe una composición inmunogénica que

comprende un pestivirus atenuado modificado, en el que la glicoproteína E^{ms} se modifica de tal manera, que es incapaz de formar dímeros. El documento D3 proporciona pestivirus atenuados, en el que la atenuación se logra mediante la inactivación de la actividad de RNasa que reside en la glicoproteína E^{ms}. Por lo tanto, la atenuación de los pestivirus de la presente invención, se basa en un concepto totalmente diferente en comparación con los pestivirus atenuados como los descritos en D3 (prevención de la dimerización vs inactivación de la actividad de RNasa). La dimerización se puede prevenir por delección o sustitución del residuo de la última cisteína dentro de la glicoproteína E^{ms}. El documento D3 es totalmente silencioso sobre las modificaciones del residuo de la última cisteína dentro de la glicoproteína E^{ms}.

Así, las reivindicaciones 1, 12 y 16, y de cualquier reivindicación dependiente de las mismas son nuevas sobre el documento D3.

2.4. **Análisis de Nivel Inventivo**

Las nuevas reivindicaciones 1, 12 y 16, y todas las reivindicaciones dependientes de las mismas incluyen actividad inventiva sobre los documentos D1 a D3.

La atenuación de los pestivirus de la presente invención, se encuentran basados en un concepto novedoso, y que tiene altura inventiva. Ninguno de los documentos D1, D2 ni D3 describen, ni proporcionan ningún indicio que la delección o sustitución del residuo de la última cisteína dentro de la glicoproteína E^{ms}, brinda como resultado un pestivirus atenuado.

Así, las reivindicaciones 1, 12 y 16, y cualquier reivindicación dependiente de las mismas, incluyen una actividad inventiva sobre los documentos D1 a D3 o cualquier combinación entre los mismos documentos.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar nuevo capítulo reivindicatorio modificado.

Sin embargo, la solicitante desearía señalar que cualquier materia divulgada borrada o no contenida en la presente serie de reclamaciones no debe ser considerada como abandonada. Así mismo, la solicitante se reserva su derecho a incluir tal materia en futuras series de reivindicaciones.

4. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **21617** toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

✓ COLO-04484-0841-019-5
RBL\JMS\ID-238843\WPCL4484
No. M-2013-238843\RBL

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

☐

Persona Jurídica

☒

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania	Ingelheim Am Rhein
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No 10.160.843

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 16 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

RBLIRBLINCA\ID-AF239026\WPCL4484

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado y un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica:

- a. donde al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con las SEC ID N°: 4 ó 7 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína;
- b. donde el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID N°: 1 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína;
- c. donde el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína.

2. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho pestivirus atenuado además tiene al menos una mutación en la proteína N^{pro}, donde dicha mutación en la proteína N^{pro} conduce a la inactivación de dicha proteína N^{pro} y es caracterizada por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y donde:

[N^{pro}] se refiere a la porción N^{pro} de dicha poliproteína, donde "x" representa el número de aminoácidos de la N^{pro} presente en la poliproteína; y donde

[PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo consistente en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP), inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, o p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo; y donde

"Y" puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento, o "Y" puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento, y donde

[C-term] se refiere a la poliproteína completa del virus, excepto N^{pro}, pero que incluye la proteína (C) de la cápsida, la proteína E^{RNS} modificada y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del virus, incluida la NS5B carboxi-terminal; y donde

si "y" es = 0, entonces "x" es 0 a 12, (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}); y donde

si "y" es = 1, entonces "x" es 0 a 168; (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a todos los 168 aminoácidos de N^{pro}).

3. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0[C-term]$$

4. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term*].$$

y donde [C-term]* es = [C-term] donde en la proteína C del aminoácido en la posición 2 está cambiada de D a N.

5. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicho virus atenuado es BVDV, y donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada según se caracteriza por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_0-MELF-[PS]_0-[C-term*];$$

y donde [C-term]* es = [C-term] donde en la proteína C del aminoácido en la posición 2 está cambiada de D a N.

6. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 2, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por una fórmula seleccionada entre el grupo consistente en:

$$[N^{pro}]_{22}-[PS]_1[C-term]$$

y donde PS es ubiquitina o LC3.

7. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 6, donde [PS]₀ se ha reemplazado por [PS]₁, y donde dicho PS se selecciona entre el grupo que consiste en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, aftovirus 2A y p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo.

8. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, donde dicha composición comprende al menos dos pestivirus atenuados del mismo género.

9. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8, donde dichos pestivirus atenuados son diferentes aislados o subtipos del mismo género.

10. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, donde dichos pestivirus atenuados están modificados en las mismas regiones codificantes de tal manera que ninguno de los virus atenuados puede revertir a un pestivirus patógeno por recombinación.

11. Las composiciones inmunogénicas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dicha composición inmunogénica es una vacuna.

12. Un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica y tiene al menos una mutación en la proteína N^{pro} , donde

- a. al menos el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con las SEC ID N°: 4 ó 7 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína;
- b. el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 de acuerdo con la SEC ID N°: 1 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína;
- c. el resto de cisteína de la glicoproteína E^{ms} de dicho BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 de acuerdo con la SEC ID N°: 10 se ha deletado o sustituido con un resto que no es cisteína; y
- d. dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a la inactivación de dicha proteína N^{pro} y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_y-[C-term]$$

y donde:

$[N^{pro}]$ se refiere a la porción N^{pro} de dicha poliproteína, donde "**x**" representa el número de aminoácidos de la N^{pro} presente en la poliproteína; y donde

$[PS]$ se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo consistente en: ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A, aftovirus 2A o p15 de virus de la enfermedad hemorrágica del conejo; y donde

"**Y**" puede ser = 0, lo que significa que no está presente una señal de procesamiento, o "**Y**" puede ser = 1, lo que significa que está presente una señal de procesamiento, y donde

$[C-term]$ se refiere a la poliproteína completa del virus, excepto N^{pro} , pero que incluye la región de la proteína (C) de la cápsida, la proteína E^{RNS} modificada y cualquier otra proteína presente en la poliproteína del virus, incluida la NS5B carboxi-terminal; y donde si "**y**" es = 0, entonces "**x**" es 0 a 12, (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}); y donde

si "y" es = 1, entonces "x" es 0 a 168; (significa que no está presente ningún aminoácido específico de N^{pro} o están presentes 1 a todos los 168 aminoácidos de N^{pro}).

13. El virus atenuado de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0[C-term]$$

14. El virus atenuado de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_4-[PS]_0-[C-term*],$$

y donde [C-term]* es = [C-term] donde en la proteína C del aminoácido en la posición 2 está cambiada de D a N.

15. El virus atenuado de acuerdo con la reivindicación 12, donde dicha o dichas mutaciones en la N^{pro} conducen a una poliproteína codificada, según se caracteriza por la siguiente fórmula:

$$[N^{pro}]_x-[PS]_1-[C-term]$$

y donde PS se selecciona del grupo de ubiquitina o LC3.

16. Un BVDV atenuado recombinante, donde dicho BVDV atenuado no produce una glicoproteína E^{ms} dimérica y donde al menos el resto de cisteína en la posición de aminoácido 441 de acuerdo con la SEC ID N°: 4 ó 7 se ha delecionado o sustituido con un resto que no es cisteína.