

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-160843- -5	FECHA: 2013-12-19 13:16:49
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 13
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Asunto: Radicación: 10-160843- -5
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 23352
 Folios: 13

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2009/057911				
Fecha de Presentación Internacional	24/06/2009				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 10-160843-00000	22/diciembre/2010
Reivindicaciones:	Radicado No. 10-160843-00004	04/abril/2013
Dibujos:	Radicado No. 10-160843-00000	22/diciembre/2010
Secuencias:	Radicado No. 10-160843-00000	22/diciembre/2010
Prioridades:	EP 08159009.3	25/junio/2008

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las

reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. Para la presente solicitud se estudió el capítulo reivindicatorio completo (Radicado No. 10-160843-00004-0000), sin embargo se debe realizar el pago de las reivindicaciones 11 en adelante.

Título de la solicitud: "Pestivirus atenuados".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de pestivirus atenuados, tales como BVDV, CSFV y BDV, con un elevado potencial para la inducción de inmunidad, así como composiciones y vacunas que comprenden dichos pestivirus atenuados.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado y un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables donde dicho pestivirus no produce una glicoproteína Erns dimérica.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/12.

4. De la solicitud de patente

Título

El título no revela el objeto de la solicitud porque se refiere de forma muy general a la materia reclamada, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

- 1) La reivindicación 1 carece de claridad puesto que en el preámbulo se refiere a una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado, pero en la parte característica enlista tres pestivirus a), b) y c) separados por "punto y coma" sin incluir la conjunción disyuntiva "o" que denote la opción de elegir a alguno de los tres. En ese sentido se da a entender que la composición incluye los tres pestivirus, lo cual es una realización polivalente que no tiene sustento en la descripción. Se sugiere a la solicitante hacer las correcciones necesarias.
- 2) Las reivindicaciones 8 - 10 no tienen soporte en la descripción puesto que se refieren a una composición inmunogénica que comprende al menos dos pestivirus atenuados. Dentro de la descripción no se hace referencia a la construcción de una vacuna que tenga más de un pestivirus, por lo tanto el alcance de dicha reivindicación va más allá que el divulgado en la descripción. Se sugiere restringir las reivindicaciones.
- 3) La reivindicación 12 carece de claridad puesto que su preámbulo se refiere a un pestivirus atenuado, pero en la parte característica hace mención a tres mutaciones de la glicoproteína Erns en tres pestivirus diferentes y a mutaciones en Npro. Debido a la puntuación empleada, se entiende que los literales a) - d) son el conjunto de elementos integrales del pestivirus atenuado reclamado en el preámbulo. Se sugiere hacer las modificaciones necesarias para que se entienda que se trata de un pestivirus que puede ser a) o b) o c), cada uno de ellos en combinación con d); de modo como está sustentado en la descripción.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla o reproducirla (reivindicaciones 8 - 10 sin sustento en la descripción).

5. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 3 grupos inventivos diferentes.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

-Grupo inventivo 1: Composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado BVDV donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica, donde al menos el residuo de cisteína en la posición 441 se ha mutado. Un pestivirus atenuado BVDV no produce una glicoproteína Erns no dimérica, donde al menos el residuo de cisteína en la posición 441 se mutado y tiene al menos una mutación en la proteína Npro (reivindicaciones 1 - 9 y 12 - 15 parcialmente, reivindicación 16 totalmente).

-Grupo inventivo 2: Composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado CSFV donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica, donde al menos el residuo de cisteína en la posición 438 se ha mutado. Un pestivirus atenuado BVDV no produce una glicoproteína Erns no dimérica, donde al menos el residuo de cisteína en la posición 438 se ha mutado y tiene al menos una mutación en la proteína Npro (reivindicaciones 1 - 9 y 12 - 15 parcialmente).

-Grupo inventivo 3: Composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado BDV donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica, donde al menos el residuo de cisteína en la posición 439 se ha mutado. Un pestivirus atenuado BDV no produce una glicoproteína Erns no dimérica, donde al menos el residuo de cisteína en la posición 439 se ha mutado y tiene al menos una mutación en la proteína Npro (reivindicaciones 1 - 9 y 12 - 15 parcialmente).

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, o limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 25 de junio de 2008, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	Van Gennip et al. 2005	"Dimerisation of glycoprotein Erns of classical swine fever virus is not essential for viral replication and infection"	01/Noviembre/2005
D3	WO2005111201	"Vaccine comprising an attenuated pestivirus"	24/Noviembre/2005

D4	Langedijk et al. 2002	"A Structural Model of Pestivirus Erns Based on Disulfide Bond Connectivity and Homology Modeling Reveals an Extremely Rare Vicinal Disulfide"	Octubre 2002
----	-----------------------	--	--------------

El documento D2¹ se refiere a la glicoproteína Erns de pestivirus y revela que está involucrado en el proceso de infección. Muestra que la mayor parte C-terminal de residuos de cisteína forma un enlace disulfuro intermolecular con otro monómero Erns, resultando en un dímero Erns y revela que para estudiar la función de la dimerización de Erns para la replicación viral, el residuo de cisteína en la posición del aminoácido 438 se mutó a un residuo de serina (resumen).

El documento D3² enseña pestivirus atenuados, tales como el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), que tienen al menos una mutación en la proteína Erns y en la proteína Npro (Resumen).

El documento D4³ enseña la disposición de los enlaces disulfuro de las nueve cisteínas presentes en el dímero maduro de Erns en pestivirus, y revela la cisteína que está involucrada en la dimerización de la glicoproteína Erns (resumen).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo inventivo 1 (comprende pestivirus BVDV):

La reivindicación 1 se refiere a: "Una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado..." (Ver página 13 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D4
Una composición inmunogénica que comprende	Una composición o vacuna que comprende (resumen)	No menciona
Un pestivirus atenuado y un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables	Un pestivirus atenuado y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipientes (resumen, Pág. 22 líneas 19 – 25)	Un pestivirus atenuado (Pág. 10386 Col. Derecha)
Donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica	Donde dicho pestivirus atenuado tiene una proteína Erns mutada (Pág. 6 líneas 1-4)	Pestivirus con una proteína Erns que no puede dimerizar (Pág. 10388 Col. derecha)
Donde al menos el residuo de cisteína de la glicoproteína Erns de BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 se acuerdo con SEQ ID N° 4 ó 7 se ha deletado o sustituido con un residuo que no es cisteína	No menciona	Erns de Cepa BVDV sin una cisteína en la posición 171 (Pág. 10388 Col. derecha)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 para el grupo inventivo 1, ya que da a conocer vacunas

1 van Gennip, H. G. P., Hesselink, A. T., Moormann, R. J. M. and Hulst, M. M. 2005. Dimerisation of glycoprotein Erns of classical swine fever virus is not essential for viral replication and infection. J Archives of Virology 150 (11): 2271-2286.

2 En línea <http://worldwide.espacenet.com> buscar WO2005111201

3 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC136578/pdf/0853.pdf>

que comprenden pestivirus atenuados incluyendo BVDV, CSFV y BDV, particularmente BVDV. Dichos pestivirus incluyen mutaciones en la glicoproteína Erns (Resumen, Pág. 13 líneas 26 – 34, Pág. 22 líneas 19 – 25).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las vacunas del documento D3 consiste en que este último no menciona la mutación puntual de la posición 441 en la glicoproteína Erns del pestivirus BVDV.

El efecto que logra el incluir dicha mutación es que se impide la dimerización de la proteína Erns, que causa la atenuación del pestivirus de forma equivalente al bloqueo de la actividad RNAasa (Folio 105 capítulo descriptivo).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar las composiciones inmunogénicas conocidas en D3 para producir pestivirus atenuados a partir de la prevención de formación de dímeros de la glicoproteína Erns?

Sin embargo, el documento D4 ya divulgaba el papel del noveno residuo de cisteína de la región C-terminal de la glicoproteína en la dimerización de la glicoproteína Erns. Dicha cisteína representa el residuo 171 de la proteína Erns (C441 en la poliproteína de BVDV) y se dedica a la formación de homodímeros Erns a través de enlaces disulfuro entre dos monómeros de la proteína. De este modo, resultaría evidente para la persona medianamente versada en la materia incluir en la construcción de composiciones inmunogénicas del documento D3 un pestivirus atenuado que comprenda la delección o sustitución de dicha cisteína responsable de la dimerización, para obtener una proteína Erns no dimérica, como es conocido en D4.

En consecuencia, la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera obvia, y por lo tanto, sin altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D3 y D4.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, el pestivirus atenuado propuesto en la reivindicación 16 también se considera obvio y por lo tanto tampoco cumple con el requisito de nivel inventivo.

La reivindicación 12 consiste en *“Un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína...”* (Ver página 15 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

La reivindicación 16 consiste en *“un BVDV atenuado recombinante, donde dicho BVDV atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica y donde al menos...”* (Ver página 16 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D4
Un pestivirus atenuado	Un pestivirus atenuado (resumen)	Un pestivirus atenuado (Pág. 10386 Col. Derecha)
Donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica	Donde dicho pestivirus atenuado tiene una proteína Erns mutada (Pág. 6 líneas 1-4)	Pestivirus con una proteína Erns que no puede dimerizar (Pág. 10388 Col. derecha)
Y tiene al menos una mutación en la proteína Npro,	Y al menos una mutación en la proteína Npro (pág. 12 líneas 12-14)	No menciona

Donde al menos el residuo de cisteína de la glicoproteína Erns de BVDV atenuado en la posición de aminoácido 441 se acuerdo con SEQ ID N° 4 ó 7 se ha deletcionado o sustituido con un residuo que no es cisteína;	No menciona	Erns de Cepa BVDV sin una cisteína en la posición 171 (Pág. 10388 Col. derecha)
Y dicha o dichas mutaciones en la Npro conducen a la inactivación de Npro y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde [Npro] se refiere a la porción Npro de dicha poliproteína, donde "X" representa el número de aminoácidos de la Npro presentes y donde [PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo que consiste en ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A o p15 de virus de enfermedad hemorrágica del conejo; y donde "Y" puede ser 0 ó 1, y donde [c-term] se refiere a la poliproteína completa del virus excepto Npro, pero que incluye la región de la proteína C de la cápside, la proteína Erns y cualquier otra proteína del virus, incluida la NS5B; y donde si "y" es cero, entonces "x" s 0 a 12, y donde si "y" es 1 entonces "x" es 0 a 168.	Donde mutaciones en la Npro conducen a la inactivación de Npro y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde [Npro] se refiere a la porción Npro de dicha poliproteína, donde "X" representa el número de aminoácidos de la Npro presentes y donde [PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo que consiste en ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A o p15 de virus de enfermedad hemorrágica del conejo; y donde "Y" puede ser 0 ó 1, y donde [c-term] se refiere a la poliproteína completa del virus excepto Npro, pero que incluye la región de la proteína C de la cápside, la proteína Erns y cualquier otra proteína del virus, incluida la NS5B; y donde si "y" es cero, entonces "x" s 0 a 12, y donde si "y" es 1 enotnces "x" es 0 a 168 (Pág. 13 – 15).	No menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en las reivindicaciones 12 y 16 para el grupo inventivo 1, ya que da a conocer pestivirus atenuados incluyendo BVDV, CSFV y BDV, particularmente BVDV. Dichos pestivirus incluyen mutaciones en la glicoproteína Erns y en la proteína Npro conducentes a su inactivación y codifican para la poliproteína con fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde la señal de procesamiento [PS] pude ser ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABAm (Resumen, Pág. 13 líneas 26 – 34, Pág. 14 – 15).

La diferencia entre la invención, definida en las reivindicaciones 12 y 16, y el pestivirus del documento D3 consiste en que este último no menciona la mutación puntual de la posición 441 en la glicoproteína Erns del pestivirus BVDV.

El efecto que logra el incluir dicha mutaciones es que se impide la dimerización de la proteína Erns, que causa la atenuación del pestivirus de forma equivalente al bloqueo de la actividad RNAasa (Folio 105 capítulo descriptivo).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo producir pestivirus atenuados a partir de la prevención de formación de dímeros en la glicoproteína Erns?

Sin embargo, el documento D4 ya divulgaba el papel del noveno residuo de cisteína de la región C-terminal de la glicoproteína en la dimerización de la glicoproteína Erns. Dicha cisteína representa el residuo 171 de la proteína Erns (C441 en la poliproteína de BVDV) y se dedica a la formación de homodímeros Erns a través de enlaces disulfuro entre dos monómeros de la proteína. De este modo, resultaría evidente para la persona medianamente versada en la materia la obtención de un pestivirus atenuado que comprenda la delección o sustitución de dicha cisteína responsable de la dimerización, para obtener una proteína Erns no dimérica, como es conocido en D4 y

una mutación en la proteína Npro, como era conocido en el documento D3.

En consecuencia, la solución propuesta en las reivindicaciones 12 y 16 de la presente solicitud se considera obvia, y por lo tanto, sin altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D3 y D4.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 13 a 15 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Grupo inventivo 2 (comprende pestivirus CSFV):

La reivindicación 1 se refiere a: “Una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado...” (Ver página 13 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Una composición inmunogénica que comprende	Una composición o vacuna que comprende (resumen)	No menciona
Un pestivirus atenuado y un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables	Un pestivirus atenuado y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipientes (resumen, Pág. 22 líneas 19 – 25)	Un pestivirus atenuado
Donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica	Donde dicho pestivirus atenuado tiene una proteína Erns mutada (Pág. 6 líneas 1-4)	Pestivirus atenuado con una proteína Erns no dimérica (resumen)
Donde al menos el residuo de cisteína de la glicoproteína Erns de CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 se acuerdo con SEQ ID N° 1 se ha deletado o sustituido con un residuo que no es cisteína	No menciona	Donde el residuo de cisteína de Erns de CSFV en la posición 438 se ha sustituido por una serina (Resumen)

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 para el grupo inventivo 2, ya que da a conocer vacunas que comprenden pestivirus atenuados incluyendo BVDV, CSFV y BDV, particularmente BVDV. Dichos pestivirus incluyen mutaciones en la glicoproteína Erns (Resumen, Pág. 13 líneas 26 – 34, Pág. 22 líneas 19 – 25).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las vacunas del documento D3 consiste en que este último no menciona la mutación puntual de la posición 438 en la glicoproteína Erns del pestivirus BVDV.

El efecto que logra el incluir dicha mutación es que se impide la dimerización de la proteína Erns, que causa la atenuación del pestivirus de forma equivalente al bloqueo de la actividad RNAasa (Folio 105 capítulo descriptivo).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar las composiciones inmunogénicas conocidas en D3 para producir pestivirus atenuados a partir de la prevención de formación de dímeros de la glicoproteína Erns?

Sin embargo, el documento D2 enseña que la cisteína localizada más hacia el extremo C-terminal, en la posición 438 (en la poliproteína del pestivirus CSFV), está involucrada en la unión covalente de dos monómeros Erns (Pág. 2282). Así mismo, fue demostrado

que al ser esencial para la homodimerización, la mutación o el cambio de dicha cisteína a cualquier otro residuo impediría la dimerización de Erns, resultando en una proteína Erns no dimérica (D2 resumen). En ese sentido, resultaría evidente para una persona mediamente versada en la materia, la construcción de una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado que no produce una glicoproteína Erns dimérica, al tener en la posición 438 de dicho CSFV un aminoácido que no es cisteína.

En consecuencia, la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera obvia, y por lo tanto, sin altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 12 consiste en *“Un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína...”* (Ver página 15 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un pestivirus atenuado	Un pestivirus atenuado (resumen)	Un pestivirus atenuado
Donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica	Donde dicho pestivirus atenuado tiene una proteína Erns mutada (Pág. 6 líneas 1-4)	Pestivirus atenuado con una proteína Erns no dimérica (resumen)
Y tiene al menos una mutación en la proteína Npro,	Y al menos una mutación en la proteína Npro (pág. 12 líneas 12-14)	No menciona
Donde al menos el residuo de cisteína de la glicoproteína Erns de CSFV atenuado en la posición de aminoácido 438 se acuerdo con SEQ ID N° 1 se ha deletado o sustituido con un residuo que no es cisteína;	No menciona	Donde el residuo de cisteína de Erns de CSFV en la posición 438 se ha sustituido por una serina (Resumen)
Y dicha o dichas mutaciones en la Npro conducen a la inactivación de Npro y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde [Npro] se refiere a la porción Npro de dicha poliproteína, donde “X” representa el número de aminoácidos de la Npro presentes y donde [PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo que consiste en ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A o p15 de virus de enfermedad hemorrágica del conejo; y donde “Y” puede ser 0 ó 1, y donde [c-term] se refiere a la poliproteína completa del virus excepto Npro, pero que incluye la región de la proteína C de la cápside, la proteína Erns y cualquier otra proteína del virus, incluida la NS5B; y donde si “y” es cero, entonces “x” s 0 a 12, y donde si “y” es 1 entonces “x” es 0 a 168.	Donde mutaciones en la Npro conducen a la inactivación de Npro y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde [Npro] se refiere a la porción Npro de dicha poliproteína, donde “X” representa el número de aminoácidos de la Npro presentes y donde [PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo que consiste en ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A o p15 de virus de enfermedad hemorrágica del conejo; y donde “Y” puede ser 0 ó 1, y donde [c-term] se refiere a la poliproteína completa del virus excepto Npro, pero que incluye la región de la proteína C de la cápside, la proteína Erns y cualquier otra proteína del virus, incluida la NS5B; y donde si “y” es cero, entonces “x” s 0 a 12, y donde si “y” es 1 enotnces “x” es 0 a 168 (Pág. 13 – 15).	No menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12 para el grupo inventivo 2, ya que da a conocer

pestivirus atenuados incluyendo BVDV, CSFV y BDV, particularmente BVDV. Dichos pestivirus incluyen mutaciones en la glicoproteína Erns y en la proteína Npro conducentes a su inactivación y codifican para la poliproteína con fórmula Npro] x-[PS]y-[C-term], donde la señal de procesamiento [PS] puede ser ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABAm (Resumen, Pág. 13 líneas 26 – 34, Pág. 14 – 15).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 12, y las vacunas del documento D3 consiste en que este último no menciona la mutación puntual de la posición 438 en la glicoproteína Erns del pestivirus BVDV.

El efecto que logra el incluir dicha mutación es que se impide la dimerización de la proteína Erns, que causa la atenuación del pestivirus de forma equivalente al bloqueo de la actividad RNAasa (Folio 105 capítulo descriptivo).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar las composiciones inmunogénicas conocidas en D3 para producir pestivirus atenuados a partir de la prevención de formación de dímeros de la glicoproteína Erns?

Sin embargo, el documento D2 enseña que la cisteína localizada más hacia el extremo C-terminal, en la posición 438 (en la poliproteína del pestivirus CSFV), está involucrada en la unión covalente de dos monómeros Erns (Pág. 2282). Así mismo, fue demostrado que al ser esencial para la homodimerización, la mutación o el cambio de dicha cisteína a cualquier otro residuo impediría la dimerización de Erns, resultando en una proteína Erns no dimérica (D2 resumen). De este modo, resultaría evidente para la persona medianamente versada en la materia la obtención de un pestivirus atenuado que comprenda la delección o sustitución de dicha cisteína responsable de la dimerización, para obtener una proteína Erns no dimérica, como es conocido en D2 y una mutación en la proteína Npro, como era conocido en el documento D3.

En consecuencia, la solución propuesta en la reivindicación 12 de la presente solicitud se considera obvia, y por lo tanto, sin altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 13 a 15 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

Grupo inventivo 3 (comprende pestivirus BDV):

La reivindicación 1 se refiere a: “Una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado...” (Ver página 13 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Una composición inmunogénica que comprende	Una composición o vacuna que comprende (resumen)	No menciona
Un pestivirus atenuado y un vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables	Un pestivirus atenuado y un vehículo farmacéuticamente aceptable o excipientes (resumen, Pág. 22 líneas 19 – 25)	Un pestivirus atenuado
Donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica	Donde dicho pestivirus atenuado tiene una proteína Erns mutada (Pág. 6 líneas 1-4)	Pestivirus atenuado con una proteína Erns no dimérica (resumen)
Donde al menos el residuo de cisteína de	No menciona	No menciona

la glicoproteína Erns de BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 se acuerdo con SEQ ID N° 10 se ha delecionado o sustituido con un residuo que no es cisteína		
---	--	--

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 para el grupo inventivo 2, ya que da a conocer vacunas que comprenden pestivirus atenuados incluyendo BVDV, CSFV y BDV, particularmente BVDV. Dichos pestivirus incluyen mutaciones en la glicoproteína Erns (Resumen, Pág. 13 líneas 26 – 34, Pág. 22 líneas 19 – 25).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y las vacunas del documento D3 consiste en que este último no menciona la mutación puntual de la posición 438 en la glicoproteína Erns del pestivirus BVDV.

El efecto que logra el incluir dicha mutación es que se impide la dimerización de la proteína Erns, que causa la atenuación del pestivirus de forma equivalente al bloqueo de la actividad RNAasa (Folio 105 capítulo descriptivo).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar las composiciones inmunogénicas conocidas en D3 para producir pestivirus atenuados a partir de la prevención de formación de dímeros de la glicoproteína Erns?

Sin embargo, el documento D2 enseña que la última cisteína del extremo C-terminal de la glicoproteína Erns, está involucrada en la unión covalente de dos monómeros Erns (Pág. 2282). Así mismo, fue demostrado que al ser esencial para la homodimerización, la mutación o el cambio de dicha cisteína a cualquier otro residuo impediría la dimerización de Erns, resultando en una proteína Erns no dimérica (D2 resumen). Al tratarse CSFV, BVDV y BDV de virus que pertenecen al género *Pestivirus* de la familia Flaviviridae y ser virus de RNA cuyos genomas conservan secuencias homólogas y son estructuralmente relacionados, y a partir del conocimiento revelado en el documento D2, resultaría una tarea esperada la identificación de la última cisteína de la región C-terminal en las secuencias de la glicoproteína Erns del virus BDV del género *Pestivirus*, para llevar a acabo la atenuación de estos por medio de la deleción o sustitución de la cisteína en cuestión, en la 439 de BDV (correspondiente a la posición 438 de la poliproteína CSFV). Lo anterior sumado al hecho que el documento D4 ya había dado a conocer que las cisteínas de la proteína monomérica Erns forman enlaces disulfuro y son conservadas en todos los pestivirus. En ese sentido, resultaría evidente para una persona medianamente versada en la materia, la construcción de una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado que no produce una glicoproteína Erns dimérica.

En consecuencia, la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud se considera obvia, y por lo tanto, sin altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 2 a 11 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

La reivindicación 12 consiste en “Un pestivirus atenuado, donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína...” (Ver página 15 del radicado N° 10-160843-00004-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D3	D2
Un pestivirus atenuado	Un pestivirus atenuado (resumen)	Un pestivirus atenuado
Donde dicho pestivirus atenuado no produce una glicoproteína Erns dimérica	Donde dicho pestivirus atenuado tiene una proteína Erns mutada (Pág. 6 líneas 1-4)	Pestivirus atenuado con una proteína Erns no dimérica (resumen)
Y tiene al menos una mutación en la proteína Npro,	Y al menos una mutación en la proteína Npro (pág. 12 líneas 12-14)	No menciona
Donde al menos el residuo de cisteína de la glicoproteína Erns de BDV atenuado en la posición de aminoácido 439 se acuerdo con SEQ ID N° 10 se ha deletado o sustituido con un residuo que no es cisteína;	No menciona	No menciona
Y dicha o dichas mutaciones en la Npro conducen a la inactivación de Npro y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde [Npro] se refiere a la porción Npro de dicha poliproteína, donde "X" representa el número de aminoácidos de la Npro presentes y donde [PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo que consiste en ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A o p15 de virus de enfermedad hemorrágica del conejo; y donde "Y" puede ser 0 ó 1, y donde [c-term] se refiere a la poliproteína completa del virus excepto Npro, pero que incluye la región de la proteína C de la cápside, la proteína Erns y cualquier otra proteína del virus, incluida la NS5B; y donde si "y" es cero, entonces "x" s 0 a 12, y donde si "y" es 1 entonces "x" es 0 a 168.	Donde mutaciones en la Npro conducen a la inactivación de Npro y codifica para la poliproteína según se caracteriza por la fórmula [Npro] x-[PS]y-[C-term], donde [Npro] se refiere a la porción Npro de dicha poliproteína, donde "X" representa el número de aminoácidos de la Npro presentes y donde [PS] se refiere a una señal de procesamiento seleccionada del grupo que consiste en ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABA(A)RAP, inteína, picornavirus 3C, caridovirus 2A o p15 de virus de enfermedad hemorrágica del conejo; y donde "Y" puede ser 0 ó 1, y donde [c-term] se refiere a la poliproteína completa del virus excepto Npro, pero que incluye la región de la proteína C de la cápside, la proteína Erns y cualquier otra proteína del virus, incluida la NS5B; y donde si "y" es cero, entonces "x" s 0 a 12, y donde si "y" es 1 entonces "x" es 0 a 168 (Pág. 13 – 15).	No menciona

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 12 para el grupo inventivo 3, ya que da a conocer pestivirus atenuados incluyendo BVDV, CSFV y BDV, particularmente BVDV. Dichos pestivirus incluyen mutaciones en la glicoproteína Erns y en la proteína Npro conducentes a su inactivación y codifican para la poliproteína con fórmula Npro] x-[PS]y-[C-term], donde la señal de procesamiento [PS] puede ser ubiquitin, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 o GABAm (Resumen, Pág. 13 líneas 26 – 34, Pág. 14 – 15).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 12, y las vacunas del documento D3 consiste en que este último no menciona la mutación puntual de la posición 438 en la glicoproteína Erns del pestivirus BVDV.

El efecto que logra el incluir dicha mutación es que se impide la dimerización de la proteína Erns, que causa la atenuación del pestivirus de forma equivalente al bloqueo de la actividad RNAasa (Folio 105 capítulo descriptivo).

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: cómo modificar las composiciones inmunogénicas conocidas en D3 para producir pestivirus atenuados a partir de la prevención de formación de dímeros de la glicoproteína Erns?

Sin embargo, el documento D2 enseña que la última cisteína del extremo C-terminal de la glicoproteína Erns, está involucrada en la unión covalente de dos monómeros Erns (Pág. 2282). Así mismo, fue demostrado que al ser esencial para la

homodimerización, la mutación o el cambio de dicha cisteína a cualquier otro residuo impediría la dimerización de Erns, resultando en una proteína Erns no dimérica (D2 resumen). Al tratarse CSFV, BVDV y BDV de virus que pertenecen al género *Pestivirus* de la familia Flaviviridae y ser virus de RNA cuyos genomas conservan secuencias homólogas y son estructuralmente relacionados, y a partir del conocimiento revelado en el documento D2, resultaría una tarea esperada la identificación de la última cisteína de la región C-terminal en las secuencias de la glicoproteína Erns del virus BDV del género *Pestivirus*, para llevar a acabo la atenuación de estos por medio de la delección o sustitución de la cisteína en cuestión, en la 439 de BDV (correspondiente a la posición 438 de la poliproteína CSFV). Lo anterior sumado al hecho que el documento D4 ya había dado a conocer que las cisteínas de la proteína monomérica Erns forman enlaces disulfuro y son conservadas en todos los pestivirus. En ese sentido, resultaría evidente para una persona medianamente versada en la materia, la construcción de una composición inmunogénica que comprende un pestivirus atenuado que no produce una glicoproteína Erns dimérica.

De este modo, resultaría evidente para la persona medianamente versada en la materia la obtención de un pestivirus atenuado que comprenda la delección o sustitución de dicha cisteína responsable de la dimerización, para obtener una proteína Erns no dimérica, como es conocido en D2 y una mutación en la proteína Npro, como era conocido en el documento D3.

En consecuencia, la solución propuesta en la reivindicación 12 de la presente solicitud se considera obvia, y por lo tanto, sin altura inventiva frente a las enseñanzas de los documentos D2 y D3.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 13 a 15 no mencionan características adicionales, se considera que tales reivindicaciones tampoco tienen nivel inventivo.

8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Van Gennip et al. 2005	1-15 parcialmente 16 totalmente	Nivel inventivo
D3	WO2005111201	1-15 parcialmente	Nivel inventivo
D4	Langedijk et al. 2002	1-15 parcialmente	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-12-24

Elaboró: Edna Carolina Bonilla Leon
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez