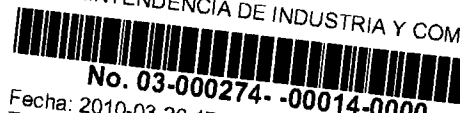


354

TRIANA, URIBE & MICHENSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-000274-00014-0000
Fecha: 2010-03-26 17:10:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE **USO DE FLAVIVIRUS PARA LA EXPRESION EPITOPOS DE PROTEINA Y DESARROLLO DE NUEVOS VIRUS VIVOS ATENUADOS VACUNANTES PARA INMUNIZAR CONTRA FLAVIVIRUS Y OTROS AGENTES INFECCIOSOS** EXPEDIENTE No. 03-000274.
CODIGO : 01-01-08

LAURA MICHELSEN NIÑO, mayor de edad, domiciliada en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogada titulada e identificada como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderada de la sociedad **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ**, existente y organizada conforme a las leyes del Brasil, con domicilio en la ciudad de Rio de Janeiro, Brasil, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al oficio No. 12839, notificado por fijación en lista de fecha 20 de noviembre de 2009, y que conforme a la prórroga presentada oportunamente a su Despacho, el día 12 de febrero de 2010, me permito manifestar y anexar lo siguiente:

1. Manifiesto

1.1 Respecto de la claridad de la solicitud de patente, el señor examinador se refiere a que el capítulo reivindicatorio comprende defectos de forma, y no se explica el alcance de lo que pretende protegerse, concretamente:

1.1.1 El examinador define que las reivindicaciones 1, 2, 5, 6, 14, 33, 34, 37, 38, 46, 47 y 48 son muy amplias, y con ello se excede lo desarrollado por el solicitante, sin definir claramente el sitio de inserción, así como tampoco los antígenos insertados.

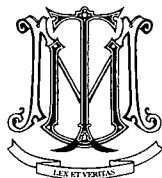
Para tal efecto, como primera medida se ha modificado la reivindicación No. 1, incluyendo de manera específica y clara el sitio de inserción, y los antígenos insertados, al agregar que: "(...)la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 196 a 215 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2(...)".

1.1.2 Es así, como el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, se ha redefinido con el propósito de precisar los sitios de inserción, y la materia sobre la cual busca protección, eliminado las cláusulas 2, 3, 6, 7, 37, 38, 41 y 42, y a continuación se ha reformulado, precisado y reenumerado las restantes.

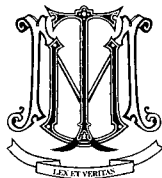
1.1.3 Así las cosas, conforme se ha solicitado por el señor examinador, se propone un pliego de nuevas reivindicaciones que define el Flavivirus, así como claramente el sitio de inserción en un pliego de 48 nuevas reivindicaciones.

Es preciso aclarar que dicho nuevo capítulo reivindicatorio no implica ampliación alguna de la invención sino por el contrario, su intención es precisar la invención con base en las apreciaciones del señor examinador.

1.2 Respecto del estado de la técnica, el oficio No. 12839, señala a los documentos D1 (US6171854), y D2 (EP0872553) como antecedentes que afectan la novedad de la presente invención, sobre los cuales cabe señalar lo siguiente:



- 355 Z
- 1.2.1 En documento D1 – patente otorgada a favor de mí mandante-, encontramos la definición de una composición de vacuna para humanos contra las infecciones de fiebre amarilla, que consiste esencialmente de un virus de la fiebre amarilla recombinante.
 - 1.2.2 En documento D2, encontramos como referencia a un virus quimérico para su utilización en la preparación de vacunas con un genoma, compuesto por secuencias de ácido nucleico que codifica al menos una proteína estructural de un flavivirus, y secuencias de ácido nucleico que codifica las proteínas no estructurales de otro flavivirus.
 - 1.2.3 Aún cuando los documentos D1 y D2 se refieren a una vacuna que emplean un virus recombinante de fiebre amarilla YF (Flavivirus), los plásmidos recombinantes no presentan las mismas secuencias insertadas. Ello es ampliamente conocido por el inventor, ya que el documento D1 también es del solicitante de la presente invención.
 - 1.2.4 Como tal, las reivindicaciones de la presente invención señalan un método para la producción de Flavivirus como vector de antígenos heterólogos que comprende la introducción y expresión de las secuencias de genes extraños en los sitios de inserción en la región de los aminoácidos 196 a 215, y 205 a 210 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2, que según se indica en la descripción de la presente invención, es el nivel de la proteína de la envoltura de los Flavivirus, en el que los sitios son estructuralmente separados de las zonas que interfieren con la estructura general de la proteína E Flavivirus, y ni el documento D1 o el documento D2 revela tal materia.
 - 1.2.5 Los sitios de inserción debe ser sitios que se encuentran en la superficie externa del virus de manera que proporcionan acceso a los anticuerpos. La inserción no debe alterar o desestabilizar de manera significativa la estructura 3-D de la proteína E o interferir con la formación de red de la proteína E dentro de la envoltura viral. (La red de la proteína E se refiere a los dímeros en la superficie viral que debe reorganizarse en trímeros). Por lo tanto, este estado de la técnica definido por el señor examinador debe registrarse como arte anterior pero no podría definirse que afecta su novedad o altura inventiva.
 - 1.2.6 Por su parte, el documento D1 revela un virus de la fiebre amarilla (FA 17D), cuya pre-membrana y desarrollo de región se sustituye por el prM y proteínas E del virus de la encefalitis japonesa. Según se revela en D1, el virus YF17D de la vacuna, se presenta es como un vector para la expresión de péptidos extraños en donde porciones enteras del virus YF17D se sustituyen por gen del virus del dengue prM/M/E.
 - 1.2.7 A su vez, el documento D2 revela la introducción de un gen extraño, pero no define el hecho de introducir el gen del antígeno dentro del flavivirus en la región de dominio II de la proteína de envoltura.
 - 1.2.8 Así las cosas, debido a que los sitios de inserción no son revelados dentro de estas anterioridades D1 y D2 de igual forma, tanto la composición de vacuna como el método, la construcción de DNA así como el flavivirus como un vector de antígenos heterólogos son novedosos.



- 1.2.9 Igualmente, estas anterioridades D1 y D2 no afectarían su altura inventiva, ya que una persona versada en la materia no puede llegar de manera evidente a partir de estas, al hecho de introducción y expresión de secuencias de genes foráneos dentro de sitios de inserción en el nivel de la proteína de envoltura de cualquier Flavivirus, en donde los sitios están aparte estructuralmente de las áreas conocidas para interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general en donde la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 196 a 215 y 205 a 210 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2, tal y como lo revela la presente invención.
- 1.2.10 Con esto queda claramente demostrado que las tecnologías aplicadas son diferentes aun cuando ambos principios se basen en el virus Flavivirus.
- 1.2.11 No obstante, con el ánimo de reiterar la debida aclaración de los términos sobre los cuales se presenta la solicitud de patente, me permito presentarle a usted un nuevo capítulo reivindicatorio, donde se han especificado aún más los términos sobre los cuales se pretende obtener patente, precisando claramente la secuencia foránea y su sitio de inserción en la región de los aminoácidos 196 a 215 y 205 a 210, diferenciándolo claramente de los documentos D1 y D2.

2. Anexo

- 2.1 Me permito anexar el **nuevo capítulo reivindicatorio**, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme al requerimiento objeto de la actual respuesta.

3. Petición

- 3.1 De acuerdo a lo manifestado en el numeral 1 del presente escrito, así como los documentos que se anexan descritos en el numeral 2, hemos cumplido con los requerimientos exigidos por su Despacho, por lo que me permito elevar mi respetuosa petición de practicar un nuevo examen de fondo, en concordancia con el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina, y en consecuencia se conceda la presente invención, de acuerdo al nuevo capítulo reivindicatorio.

De la Señora Jefe,

LAURA MICHELSEN NIÑO
C.C. No. 39.783.287 de Usaquén
T.P.A. 67.897 de Min. Justicia

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de Flavivirus como un vector para antígenos heterólogos, donde el método comprende el paso de:
 - (a) introducción y expresión de secuencias de genes foráneos dentro de sitios de inserción en el nivel de la proteína de envoltura de cualquier Flavivirus, en donde los sitios están a parte estructuralmente de las áreas conocidas para interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general; **CARACTERIZADO POR QUE** el sitio de inserción comprende la región de hilos- β f y g que incluye el lazo fg que forma parte de la lámina β antiparalela de 5 ramificaciones de dominio II de la proteína de envoltura del Flavivirus; en donde la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 196 a 215 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.
2. Método de acuerdo con la reivindicación 1 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 205 a 210 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.
3. Método para la producción de Flavivirus como un vector para antígenos heterólogos que comprende los pasos de:
 - (a) introducción y expresión de secuencias de genes foráneos dentro de sitios de inserción en el nivel de la proteína de envoltura de cualquier Flavivirus, en donde los sitios están a parte estructuralmente de las áreas conocidas para interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general; **CARACTERIZADO POR QUE** el sitio comprende la región de los hilos E_0 y F_0 que incluye el lazo E_0F_0 que forma parte del barril- β de 8 ramificaciones del dominio I, donde la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 138 a 166 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.
4. Método de acuerdo con la reivindicación 3 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 146 a 160 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrito en la figura 2.

5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus se selecciona a partir del grupo que consiste de cualquier Flavivirus que incluye el virus de fiebre amarilla, el virus de encefalitis tick-borne, el virus del dengue y el virus de encefalitis japonesa.
6. Método de acuerdo con la reivindicación 5 **CARACTERIZADO POR QUE** el virus es un virus recombinante o atenuado del tipo natural.
7. Método de acuerdo con las reivindicaciones 5 y 6 **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus es un virus de fiebre amarilla.
8. Método de acuerdo con la reivindicación 7 **CARACTERIZADO POR QUE** el virus es un virus de fiebre amarilla recombinante.
9. Método de acuerdo con la reivindicación 8 **CARACTERIZADO POR QUE** el virus de fiebre amarilla es la sepa de virus YF17D y las sub-sepas del mismo.
10. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 **CARACTERIZADO POR QUE** el epítoto foráneo es una secuencia del gen malarial.
11. Método de acuerdo con la reivindicación 10 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el (NANP)₃ epitoto humoral.
12. Método de acuerdo con la reivindicación 10 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el DYENDIEKKI del epitoto de linfocitos T citotóxicos (CTL).
13. Método de acuerdo con la reivindicación 10 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el SYVPSAEQI del epitoto de linfocitos T citotóxicos (CTL).
14. Método de acuerdo con la reivindicación 1 **CARACTERIZADO POR QUE** uno o más residuos de glicina son insertados en la región inmediatamente aguas arriba y aguas abajo del epitoto foráneo.

15. Una construcción de DNA que consiste esencialmente de un vector; un genoma de Flavivirus generalmente estable; y, una secuencia de genes foráneos introducida en un sitio de inserción, **CARACTERIZADO POR QUE** la construcción de DNA es obtenida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
16. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 15 **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus se selecciona a partir del grupo que consiste de cualquier Flavivirus que incluye el virus de fiebre amarilla, el virus de encefalitis tick-borne, el virus del dengue y el virus de encefalitis japonesa.
17. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 15 **CARACTERIZADO POR QUE** el vector es seleccionado a partir del grupo que comprende plásmidos de números de baja copia.
18. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 16 **CARACTERIZADO POR QUE** el vector es seleccionado a partir del grupo de pACNR1180 y pBeloBACII.
19. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 15 **CARACTERIZADO POR QUE** el vector es seleccionado a partir del grupo que comprende plásmidos de números de alta copia.
20. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 15 **CARACTERIZADO POR QUE** el genoma de Flavivirus estable genéticamente se deriva de cualquier sepa YF 17D.
21. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 20 **CARACTERIZADO POR QUE** el genoma de Flavivirus estable genéticamente es el genoma YF que lleva la secuencia completa establecida en la SEQ ID NO:1 o secuencias equivalentes funcionalmente de la misma.

22. La construcción de "DNA de acuerdo con la reivindicación 15 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen foráneo derivada de la malaria, fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa, encefalitis tick-borne e infecciones fungales.
23. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 22 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen foráneo es una secuencia de gen malarial.
24. La construcción de DNA de acuerdo con las reivindicaciones 21 a 23 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia del gen malarial es el epítoto humoral (NANP)₃.
25. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 23 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el DYENDIEKKI del epítoto de linfocitos T citotóxicos.
26. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 23 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el SYVPAEQI del epítoto de linfocitos T citotóxicos.
27. La construcción de DNA de acuerdo con la reivindicación 24 **CARACTERIZADO POR QUE** el plásmido pYF17D/8.
28. Construcción de DNA **CARACTERIZADO POR QUE** tiene la estructura del plásmido pYFE200.
29. Construcción de DNA **CARACTERIZADO POR QUE** tiene la estructura del plásmido pYFE200/1.
30. Construcción de DNA **CARACTERIZADO POR QUE** tiene la estructura del plásmido pYFE200/13.
31. Construcción de DNA **CARACTERIZADO POR QUE** tiene la estructura del plásmido pYFE200/8.

32. Un Flavivirus como un vector para antígenos heterólogos que comprende secuencias de gen foráneo insertadas en los sitios en el nivel de su proteína de envoltura, en donde los sitios están estructuralmente a parte de las áreas conocidas para interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general; **CARACTERIZADO POR QUE** el sitio de inserción comprende la región de hilos- β f y g que incluye el lazo fg que forma parte de la lámina antiparalela de 5 ramificaciones de dominio II de la proteína de envoltura del Flavivirus, en donde la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 196 a 215 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.
33. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 32 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 205 a 210 con referencias al virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.
34. Un Flavivirus como un vector para antígenos heterólogos que comprende secuencias de gen foráneo insertadas en los sitios en el nivel de su proteína de envoltura, en donde los sitios están estructuralmente a parte de las áreas conocidas para interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general; **CARACTERIZADO POR QUE** el sitio comprende la región de los hilos E_0 y F_0 que incluye el lazo E_0F_0 que forma parte del barril- β de 8 ramificaciones del dominio I, en donde la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 138 a 166 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.
35. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 34 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia foránea ha sido insertada en la región de los aminoácidos 146 a 160 con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrito en la figura 2.
36. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 34 **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus se selecciona a partir del grupo que consiste de cualquier Flavivirus que incluye el virus de fiebre amarilla, el virus de encefalitis tick-borne, el virus del dengue y el virus de encefalitis japonesa.

37. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 36 **CARACTERIZADO POR QUE** el virus es un virus recombinante o atenuado del tipo salvaje o natural.
38. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 36 ó 37 **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus es un virus de fiebre amarilla.
39. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 38 **CARACTERIZADO POR QUE** el virus es un virus de fiebre de amarilla recombinante.
40. Un Flavivirus de acuerdo con la reivindicación 39 **CARACTERIZADO POR QUE** el virus de fiebre amarilla es la sepa de YF 17D y las sub-sepas del mismo.
41. Un Flavivirus de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 40 **CARACTERIZADO POR QUE** el epítotope foráneo es una secuencia del gen malarial.
42. Una composición de vacuna para inmunización contra el Flavivirus y otros agentes infecciosos **CARACTERIZADO POR QUE** dicha composición consiste esencialmente de un virus como el definido en las reivindicaciones 32 a 41.
43. Una composición de vacuna se acuerdo con la reivindicación 42 **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus es un virus de fiebre amarilla y los otros agentes infecciosos son agentes causativos de malaria.
44. Una composición de vacuna se acuerdo con la reivindicación 43 **CARACTERIZADO POR QUE** dicha secuencia de gen malarial es el epítotope humoral (NANP)₃.
45. Una composición de vacuna se acuerdo con la reivindicación 43 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el DYENDIEKKI del epítotope de linfocitos T citotóxicos (CTL).

46. Una composición de vacuna se acuerdo con la reivindicación 43 **CARACTERIZADO POR QUE** la secuencia de gen malarial es el SYVPSAEQI del epítpe de linfocitos T citotóxicos (CTL).
47. La composición de vacuna de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones presentes 32 a 41 **CARACTERIZADO POR QUE** la composición comprende una cantidad suficiente del virus y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
48. Un Flavivirus como un vector para antígenos heterólogos **CARACTERIZADO POR QUE** el Flavivirus es obtenido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 03-000.274

Clasificación Internacional (IPC): C12N 15/40, 15/86; A61K 39/00, 39/15.

Concepto Técnico No. 2340.

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/BR02/0036.

Fecha de Presentación Internal.

08/03/2002

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 75 a 239 tal como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios: 248 a 261 tal como se radicó inicialmente
Folios: 305 a 318 como se modificó el 21/04/08.
Folios: 334 a 340 como se modificó el 29/09/09.
Folios: 357 a 363 como se modificó el 12/02/10.

Dibujos: Folios 263 a 280 tal como se radicó inicialmente

Prioridad:

Fecha 09/03/2001

País .GB

Número 105877.5

Rta. del solicitante: Folios: 354 a 356

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud (folio 1) Uso de flavivirus para la expresión de epitopos de proteína y desarrollo de nuevos virus atenuados a emplear como vacunas para inmunizar contra flavivirus y otros agentes infecciosos
- La presente solicitud se refiere a un método para la producción de Flavivirus como un vector para antígenos heterólogos que comprende la introducción y expresión de genes foráneos dentro de sitios de inserción en el nivel de la proteína de envoltura de cualquier flavivirus en donde los sitios están aparte de las áreas conocidas para interferir con la estructura de la proteína E.
- El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un virus para vacuna de Flavivirus seguro y efectivo obtenido del cADN

clonado que tiene características fenotípicas tales como la atenuación y la inmunogenicidad y el cual también debe expresar establemente y elicitar una respuesta inmune a antígenos foráneos.

- Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un método para la producción de Flavivirus como vector para antígenos heterólogos que comprende la introducción y la expresión de secuencias de genes foráneos en un sitio de inserción en el nivel de la proteína de envoltura de cualquier flavivirus, en donde los sitios están estructuralmente apartados de las áreas conocidas por interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general.
- La Clasificación Internacional de Patentes (IPC) es C12N 15/40

3. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Habiéndose reconocido los sitios sobre los cuales se realiza la inserción de los genes foráneos en el flavivirus, se encuentra que el capítulo reivindicatorio define, es claro y conciso y además está lo suficientemente sustentado por la descripción. Por lo anterior, las reivindicaciones sí cumplen con el art. 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

- La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el estado de la técnica es: 08/03/2002

Consultadas las bases de datos con que cuenta la oficina y las otras fuentes utilizadas para determinar el estado de la técnica y habiéndose subsanado las objeciones realizadas en el anterior concepto técnico 3550 de 2009, no se encontró documento alguno que afecte el objeto de la solicitud.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D. 486)

La reivindicación 1 y sus dependientes divulgan un método para la producción de Flavivirus como vector para antígenos heterólogos que comprende la introducción y la expresión de secuencias de genes foráneos en un sitio de inserción en el nivel de la proteína de envoltura de cualquier flavivirus, en donde los sitios están estructuralmente apartados de las áreas conocidas por interferir con la estructura de la proteína E del Flavivirus general caracterizado porque el sitio de inserción comprende la región de hilos $-\beta$ f y g que incluye el lazo fg que forma parte de la lámina β antiparalela de 5 ramificaciones de dominio II de la proteína de envoltura de flavivirus; en donde la secuencia foránea ha sido insertada en la región amioacídica definida en el capítulo reivindicatorio, con referencia a la secuencia de virus de encefalitis tick-borne descrita en la figura 2.

Según el numeral 4, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención para el

momento de la presentación prioritaria, siendo el sitio de inserción que comprende la región de hilos β f y g que incluye el lazo fg que forma parte de la lámina β antiparalela de 5 ramificaciones de dominio II de la proteína de envoltura de flavivirus, la característica técnica esencial definido por las secuencias descritas en el capítulo reivindicatorio.

Por tal razón las reivindicaciones 1 a 48 folios 357 a 363 son novedosas según lo estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

5.2. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

Las reivindicaciones estudiadas corresponden del numeral 1 a 48 contenidas los folios 357 - 363.

Aunque los documentos citados en los anteriores requerimientos intentan resolver el problema técnico planteado inicialmente en la solicitud, se aceptan los argumentos del solicitante. La invención de la solicitud define los sitios de inserción que se encuentran apartados estructuralmente de las áreas conocidas para interferir con al estructura de la proteína E del flavivirus. Los cuáles, estos últimos no presentaban evidencia para un técnico medio versado en la materia para que pudieran introducir y expresar secuencias foráneas y que tuvieran la relevancia y el efecto que demuestra la presente solicitud.

Por consiguiente se concluye que la presente solicitud tiene nivel inventivo de acuerdo a lo estipulado en el art. 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

5.3. Aplicación industrial (artículo 19 D 486)

Las reivindicaciones estudiadas corresponden de la número 1 a la 48 contenidas en el folio 357 - 363.

La presente invención sí tiene Aplicación Industrial ya que su objeto puede ser aplicado en la industria de farmacéuticos

6. **Conclusión**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 48 (folios: 357 - 363) con el título modificado **“Método para la obtención de flavivirus como vectores de antígenos heterólogos, donde las inserciones de genes foráneos no intervienen con la expresión estructural de la proteína E del flavivirus”**.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 2340	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202089
-------------------------------------	--