

OLARTEMoure

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-007814- -00007-0000

Fecha: 2011-02-21 16:36:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Follos: 8

Re: Expediente No. 06-007-814

Solicitud de patente de invención titulada: "VACUNAS VIRALES SEGURAS QUE CONTIENEN AL MENOS DOS VIRUS MUTANTES DE LA FAMILIA FLAVIVIRIDAE Y MÉTODOS PARA SU PREPARACIÓN"

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC

N. Ref.: P2006/000013

RESPUESTA AL OFICIO No.15339 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 397
DE FECHA 26 DE NOVIEMBRE DE 2010
(SEGUNDO 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 presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado en respuesta al primer examen de fondo, de fecha 04 de octubre de 2010.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- Se han eliminado las Reivindicaciones 9 a 14;
- La antigua Reivindicación 2 se combina con la antigua Reivindicación 1;
- Se introducen las nuevas Reivindicaciones 2 y 3 que encuentran soporte en el Ejemplo 1 del Capítulo Descriptivo (página 13, líneas 18 a 35, y página 14, líneas 1-10);

- El método de la Reivindicación 9 (antigua Reivindicación 8) se ha limitado exclusivamente a la preparación de composiciones de vacuna de acuerdo con la Reivindicación 1;
- Las antiguas Reivindicaciones 3 a 7 se han reenumerado como las nuevas Reivindicaciones 4 a 8.

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 inicial, por el contrario, éstas corresponden a una franca limitación a la materia inicialmente reivindicada.

2. a- El Examinador argumenta que la materia reivindicada (composición de vacuna y método para su obtención) no se encuentra caracterizada de forma apropiada, ya que no se especifica su estructura o el sitio donde se realiza la mutación. El Examinador destaca que la característica técnica esencial de las composiciones de vacuna aquí reivindicadas es la mutación de la región NS2-3.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 1 se ha combinado con la antigua Reivindicación 2, limitando así el alcance de la composición de vacuna, específicamente a los virus BVD-1 mutante y BVD-2 mutante, adicionalmente especificando que la mutación de los virus BVD-1 y BVD-2 comprende una inserción de una secuencia heteróloga en la región NS2-3.

3. a- El Examinador argumenta que la patente CO05-14184 (D1), afecta la novedad de las Reivindicaciones 1-3 y 8-11.

El Examinador simplemente señala que D1 enseña una composición inmunogénica que comprende 5 virus vivos: virus herpes bovino (BH-1), virus de parainfluenza tipo 3 (PI3), virus sincital respiratorio bovino (BRSV), virus de la diarrea viral bovina tipo 1 (BVDV-1) y virus de la diarrea viral bovina tipo 2 (BVDV-2).

El Examinador concluye que, teniendo en cuenta que la materia aquí reivindicada no incluye ninguna característica estructural diferente de lo divulgado en el arte previo, específicamente en referencia a la mutación realizada, la presente invención es anticipada por D1. Adicionalmente, el Examinador eleva las mismas objeciones respecto a las Reivindicaciones 8-11, que se refieren a un método para preparar la composición de vacuna de las Reivindicaciones 1 a 3.

3

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, ya que la nueva Reivindicación 1 reclama específicamente una composición de vacuna que comprende dos virus vivos: un virus de Diarrea Viral Bovina Tipo 1 BVD-1 mutante y un virus de Diarrea Viral Bovina BVD-2 mutante, donde cada virus contiene una mutación que corresponde concretamente a la inserción de una secuencia heteróloga en la región NS2-3 del genoma viral.

Adicionalmente, se introducen las nuevas Reivindicaciones 2 y 3, que se encuentran soportadas, específicamente en el Ejemplo 1, que reclaman: una inserción de 270 nucleótidos de la secuencia *DnaJ* dentro de la cepa NADL, sin eliminación o duplicación de la secuencia NADL; y una inserción de 393 nucleótidos de la secuencia *DnaJ* dentro de la cepa 53637, con la eliminación de 15 nucleótidos de la secuencia 53637.

Teniendo en cuenta que el Examinador no se pronunció acerca de mis comentarios sobre la presente invención en mi memorial de fecha 04 de octubre de 2010, me permito respetuosamente insistir en los mismos en el presente documento. Al momento de presentar esta solicitud, se planteaban problemas de seguridad respecto al uso de múltiples cepas de virus BVD en una misma vacuna viva modificada, específicamente relacionados con la posibilidad de recombinación entre las cepas citopáticas de los virus BVD contenidas en dicha composición de vacuna. La preocupación se relacionaba con el hecho que durante el proceso de investigación y producción de una vacuna que comprende dos virus vivos, la posibilidad de que la RNA-polimerasa mezcle información genética de los dos virus en una nueva cadena es alta, proceso denominado recombinación. Dicho nuevo virus recombinado genéticamente puede resultar defectuoso, sin posibilidad de replicarse, o por el contrario, puede resultar un nuevo virus viable, con la posibilidad de replicarse. En algunos casos, el virus viable puede causar citopatogenicidad.

La valiosa contribución de la presente invención al estado del arte es precisamente la superación de dichas enseñanzas por los inventores, y produjo una vacuna que contiene múltiples cepas del virus BVD vivo, demostrando que es segura (como se ilustra en el Ejemplo 2 del Capítulo Descriptivo) y eficaz (según las ventas de Bovishield®Gold). Llamo la atención del Examinador al ANEXO 1, presentado en mi escrito del 04 de octubre de 2010, Boletín Técnico "Bovishield®GOLD circumvents non-cytopathic recombination of vaccine line's cytopathic strains" en donde se describe claramente la presente invención, explicando el principio técnico de las inserciones, así como la novedad y los efectos sorprendentes e inesperados de la presente invención. Específicamente, muestra que Bovi-Shield® GOLD contiene los virus BVD tipo 1 y tipo 2 que contienen insertos celulares en el mismo sitio genómico, de tal forma que los virus

mutantes no se pueden recombinar uno con el otro para eliminar las mutaciones. Específicamente, en la presente invención se posibilita la producción de un virus citopático BVD, a partir de la recombinación de virus BVD no citopáticos. Lo anterior tiene como resultado una vacuna que es más segura que otras vacunas por fuera del alcance de la presente invención, demostrando que la solución al problema de la recombinación y seguridad de la vacuna no es obvia (evidencia de lo anterior se encuentra en el ANEXO 2 presentado en mi escrito del 04 de octubre de 2010, en donde se divulga la muerte de un animal por enfermedad en las mucosas (MD) luego de que dicho animal fuera vacunado con una cepa del virus BVD-1 vivo modificado, inducida luego de la recombinación entre BVDV-1-NADL -provenientes de la vacuna- y el virus BVD-2-125 no citopático).

En el presente caso, y con el fin de evitar dichos efectos adversos de la recombinación de DNA de virus vivos en el hospedero, se desarrolló el virus citopático BVD de la presente invención, en donde cada virus contiene una mutación en el genoma viral que residen en el mismo sitio genómico, de tal forma que los virus mutantes no pueden recombinarse el uno con el otro con el fin de eliminar las mutaciones, más específicamente, el virus puede ser obtenido cuando la hebra negativa del genoma codifica para la inserción de material genético a partir de la célula hospedera infectada (que se denomina “inserto celular”) en la porción NS2-3 de la hebra positiva del genoma. La inserción permite una escisión subsecuente del producto del gen NS2-3 en las proteínas NS2 y NS3. Ahora bien, la proteína NS3 resulta ser el marcador de citopatogenicidad del virus BVD. Por lo tanto, la ausencia de la inserción mantiene el gen NS2-3 (ya que la proteína no es escindida) y define el virus BVD como no citopático.

Lo anterior significa que, ambas hebras contienen un inserto, precisamente en el mismo sitio del gen NS2-3, que es la región que los codifica como virus citopáticos en el genoma. Ahora bien, teniendo en cuenta la escisión proteica mencionada anteriormente, y el mismo sitio de inserción para ambos virus, no existe oportunidad para que los virus se recombinen de manera homóloga y se regenere el producto génico NS2-3 intacto, ya que la RNA-polimerasa no tiene otra opción que codificar la inserción en la misma región sin importar qué hebra de qué virus BVD tome como plantilla. Por lo tanto, el producto génico de NS2-3 se escindirá invariablemente, lo que resulta en una hebra citopática.

Específicamente, las mutaciones ejemplificadas se definen claramente en las Reivindicaciones 2 y 3, como se definieron anteriormente. El capítulo descriptivo, en la página 5, línea 22 a la página 6, línea 5, define claramente que las mutaciones son suficientemente grandes para que la recombinación homóloga no pueda ocurrir, y es inherente en la descripción que las mutaciones no son tan grandes como para que se afecte la producción del virus vivo.

Así las cosas, la presente invención soluciona el problema de combinar los virus BVD-1 y BVD-2 en una sola composición de vacuna, teniendo en cuenta la particularidad genética de los dichos virus. La solución encontrada determinó que al encontrarse los virus mutados, en el mismo sitio genómico, la posibilidad de recombinación homóloga con el fin de eliminar dicha mutación no existe, proporcionando así una vacuna segura y eficaz.

ii) Ahora bien, teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, y la materia reivindicada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado, es importante resaltar y recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Asimismo, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.²

En el presente caso, ninguna de las composiciones de vacuna multivalentes divulgadas en D1 enseñan o ilustran una composición de vacuna que contiene dos virus mutantes vivos de la misma familia, en donde cada virus contiene una mutación en el genoma viral, particularmente en la región NS2-3. Por el contrario, como es evidente de la materia divulgada en D1, las composiciones de vacuna allí reivindicadas se refieren a vacunas multivalentes que contienen virus inactivados, mientras que la presente invención se refiere específicamente a una composición de vacuna que contiene dos virus vivos mutados (BVD-1 y BVD-2), específicamente mutados en la misma región del genoma viral (región NS2-3), de tal forma que los virus mutantes no se pueden recombinar uno con el otro para eliminar las mutaciones, y por lo tanto, es claro que dicho documento no puede afectar la novedad de la presente solicitud.

Adicionalmente, y en cuanto a las combinaciones de diferentes virus, nueva Reivindicación 7, me permito insistir en que las combinaciones en vacunas no se pueden evaluar de la misma forma que las combinaciones de fármacos en una composición farmacéutica, puesto que las combinaciones en vacunas pueden sufrir del fenómeno de supresión inmunológica o interferencia antigénica. También me permito insistir en el ANEXO 3, adjuntado al memorial de fecha 04 de octubre de 2010, en donde se encuentra las etiquetas de los productos: Bovi-Shield GOLD® 4; Bovi-Shield GOLD® FP® 5; Bovi-Shield GOLD® FP® 5 VL5; y Bovi-Shield® GOLD IRB-BVD-BRSV-LP, y se demuestra que esta línea de vacunas es segura y eficaz, aún cuando correspondan a combinaciones de diversos virus, puesto que de ser inefectivas o no seguras, no

¹ Manual Andino de Patentes, OMPI 2004. ISBN9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

habrían aprobado los exámenes realizados por las entidades regulatorias o no se habría alcanzado éxito en el mercado si fueran.

4. Finalmente, me permito informar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente por parte de Oficinas de Patentes en Europa (EP04801973.1 –que se ha nacionalizado en los países Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, República Checa Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Holanda, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia, Suiza y Turquía), Australia (AU2004268514), Eurasia (EA009391), India (IN239729), Corea del sur (KP10-0810820), México (MX262069), Filipinas (PH1-2006-5002), Rusia (RU009391), Sudáfrica (ZA2006/00585), Ucrania (UA85845), Nueva Zelanda, Serbia (RS51456) y Estados Unidos (US7,361,357 y US7,754,222).

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 y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patentabilidad, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo Capítulo Reivindicatorio Modificado.



CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Segundo Examen de Fondo)

1. Una composición de vacuna que comprende al menos dos virus de Diarrea Viral Bovina (BVDV) mutantes vivos, en donde los dos virus mutantes consisten en un virus de Diarrea Viral Bovina Tipo 1 BVDV- 1 mutante y un virus de Diarrea Viral Bovina BVDV- 2 mutante, en donde cada virus contiene una mutación que comprende una inserción de una secuencia heteróloga en la región NS2-3 del genoma viral, y las mutaciones en los virus se ubican en el mismo sitio genómico de tal manera que los virus mutantes no pueden recombinarse entre sí para eliminar las mutaciones, en donde dicha secuencia heteróloga se inserta en el extremo 3' del nucleótido #4993 del genoma de los virus BVD-1 y BVD-2.
2. La composición de vacuna de la Reivindicación 1, en donde la secuencia heteróloga es una secuencia que codifica DnaJ o una porción de la misma.
3. La composición de vacuna de la Reivindicación 2, en donde la secuencia que codificada DnaJ insertada en el virus BVD-1 es de 270 nucleótidos, y la secuencia que codificada DnaJ insertada en el virus BVD-2 es de 393 nucleótidos.
4. La composición de vacuna de la Reivindicación 1, en donde los dos virus mutantes vivos consisten de un BVDV- 1 citopático (cp) y un BVDV- 2 cp, y ambos son atenuados.
5. La composición de vacuna de la Reivindicación 4, la mutación en la región NS2- 3 resulta en un biotipo citopático.
6. La composición de vacuna de la Reivindicación 5, en donde el BVDV- 1 cp es BVDV- 1 NADL, y el BVDV- 2 cp es BVDV- 2 53637.
7. La composición de vacuna de la Reivindicación 1, que además comprende por lo menos uno entre herpesvirus- 1 bovino, virus sincitial respiratorio bovino, parainfluenza virus- 3, *Campylobacter fetus*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona*, o *Mannhemia haemolytica*.
8. La composición de vacuna de la Reivindicación 1, que además comprende un vehículo veterinariamente aceptable.



9. Un método para la preparar la composición de vacuna de la Reivindicación 1 que comprende seleccionar o construir los dos virus BVD mutantes vivos de la Reivindicación 1, y combinarlos con un vehículo.
