



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 13-115.457

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "MOLÉCULAS DE POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN EL VIRUS DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS) Y VACUNAS DE LOS MISMOS"

Solicitante: PFIZER INC.

Nuestra Ref.: P2013/00081

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Marilza P. Ruiz
Camilo A. Bernal

Barranquilla
Gina De Licheona

RESPUESTA AL OFICIO No. 10865 NOTIFICADO POR LA FIJACIÓN EN LISTA No. 035
DE FECHA 02 DE SEPTIEMBRE DE 2014
(PRIMER 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. a- En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 4 de septiembre de 2013, el cual contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 1-12, 16, 17;
- la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 13) fue limitada a las SEQ ID NOs 1-4 y 6, que encuentran soporte en la antigua Reivindicación 19, numeral (a);
- las nuevas Reivindicaciones 2, 4 y 9 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 14, 20 y 18, respectivamente;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la nueva Reivindicación 3 corresponde a la antigua Reivindicación 19, limitada a la SEQ ID NO 6;
- se agregó la nueva Reivindicación 5, que encuentra soporte en la página 8, líneas 8-14 del Capítulo Descriptivo;
- se agregó la nueva Reivindicación 6, que encuentra soporte en las páginas 3, líneas 31-33; 18, líneas 25-31; y 19, líneas 21-26 del Capítulo Descriptivo;
- se agregó la nueva Reivindicación 7, que encuentra soporte en la página 3, líneas 31-33, del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 8 corresponde a la antigua Reivindicación 15, eliminando el lenguaje funcional.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original, éstas por el contrario corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada inicialmente.

b- Igualmente, me permito presentar correcciones a los Ejemplos 1 y 2 del Capítulo Descriptivo (véase las hojas sustitutas de las páginas 36 y 37 anexas al presente memorial), en donde la SEQ ID NO 1 fue remplazada por la SEQ ID NO 5 para el Ejemplo 1 (página 36, línea 15), y la SEQ ID NO 2 fue remplazada por la SEQ ID NO 1 para el Ejemplo 2 (página 37, línea 24).

Al respecto, es necesario resaltar que en el primer párrafo del Ejemplo 1 (página 36, líneas 4-15) se describe el proceso para llevar a la generación completa del genoma de la secuencia consensus. Esto se encuentra descrito en las líneas subsecuentes (líneas 16-19), donde se menciona que la secuencia es P129, pase 0, la cual está numerada como SEQ ID NO 5, tal y como fue mencionado en el Capítulo Descriptivo, página 11, línea 33 (Breve descripción de las secuencias). Asimismo, la secuencia está descrita como “P129 pase 0 genoma completo (15,450nt) longitud completa parental” en el archivo de secuencias.

De manera similar, con el Ejemplo 2 me permito aclarar que en la página 11, línea 29 del Capítulo Descriptivo (Breve descripción de las secuencias), se explica que la SEQ ID NO 1 es la que corresponde a P129-PK-FL pase 17, que también está descrito como “P129-PK-FL pase 17 genoma completo (15,450nt) longitud completa del clon infeccioso” en el archivo de listado de secuencias.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Por consiguiente, las correcciones de los ejemplos 1 y 2 no deben ser entendidas como una ampliación de la materia, pues las secciones citadas del Capítulo Descriptivo demuestran que estas secuencias efectivamente se encontraban involuntariamente mal numeradas.

2. a- i) El Examinador argumenta que la solicitud sólo puede presentar un único Capítulo Reivindicatorio, por lo que la sección de “Reivindicaciones Complementarias” no es entendible, y se debe especificar el grupo de reivindicaciones de interés.

ii) De otra parte, el Examinador resalta que deben presentarse las listas en forma separada de la Descripción bajo el título “Listado de secuencias” y anexarlas en formato digital.

b- i) Al respecto, le solicito amablemente al Examinador hacer caso omiso del contenido de la sección titulada “REIVINDICACIÓN COMPLEMENTARIA”, en tanto la información allí contenida corresponde a la antigua Reivindicación 1 presentada el 4 de septiembre 2013. Asimismo, me permito resaltar que las reivindicaciones de la presente invención corresponden únicamente a las contenidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial.

ii) Ahora bien, en relación con el listado de secuencias, me permito resaltar que éstas se encuentran anexadas al presente memorial en formato digital, cumpliendo así con los requisitos del Estándar 25 de PCT.

3. a- El Examinador argumenta que el título de la presente invención hace referencia al uso del virus de la invención lo cual no es aceptable y debe ser modificado.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, me permito señalar que el título de la presente invención fue modificado de la siguiente manera:

“MOLÉCULAS DE POLINUCLEÓTIDOS QUE CODIFICAN EL VIRUS DEL SÍNDROME REPRODUCTIVO Y RESPIRATORIO PORCINO (PRRS) Y VACUNAS DE LOS MISMOS”

4. a- El Examinador menciona que el Capítulo Reivindicatorio no es claro ni conciso por las siguientes razones:

- las Reivindicaciones 1-3 definen un virus aislado del PRRS en términos del gen que codifica la proteína ORF1, y la estructura de la secuencia de aminoácidos codificada por ORF1a, seleccionada a partir de una lista de variantes;

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- la Reivindicación 8 define el plásmido en términos de su capacidad de transfectar directamente una célula huésped y expresar un virus PRRS, y la secuencia de aminoácidos codificada por la molécula de ARN a través de un promotor, mas no por la secuencia del ácido nucleico que contiene;
- las Reivindicaciones 13, 16 y 19 definen el polinucleótido en términos del polipéptido que codifican y el proceso de hibridación, además de no presentar suficiente sustento en la Descripción, pues se hacen referencias a porcentajes de homología, lo que implica una amplia posibilidad de estructuras que no se encuentran mencionadas o ejemplificadas en la Descripción;
- la Reivindicación 14 no incluye la línea celular a ser transformada, especificando su origen y tipo de célula, para describir e identificar apropiadamente el proceso para producir células transformadas;
- la Reivindicación 15 define la vacuna en términos de dosis y alternativas frente al ingrediente activo, define al agente activo en términos de su función, e incluye el término impreciso “cantidad eficaz”. El Examinador resalta que la vacuna debe estar definida por sus componentes y cantidades de los mismos;
- la Reivindicación 17 define un kit en términos del resultado alcanzar, pero no por medio de las preparaciones combinadas de compuestos o de un activo y un dispositivo que lo conforman;
- la Reivindicación 18 define una vacuna en términos de su efecto o actividad farmacológica, mas no por sus componentes y cantidades de los mismos, además de contener el término impreciso “menor”.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que las Reivindicaciones 1-3, 8, 16 y 17 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio, por lo que considero superada la objeción asociada a éstas.

ii) En cuanto a las Reivindicaciones 13 y 19, me permito resaltar que éstas corresponden a las nuevas Reivindicaciones 1 y 3, respectivamente, las cuales fueron limitadas a una molécula de polinucleótidos que comprenden una secuencia de ADN que codifica para el virus PRRS, seleccionado entre las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 y 6, para el caso de la Reivindicación 1, y de la SEQ ID NO: 6 para la Reivindicación 3. De esta manera considero que estas reivindicaciones son claras, toda vez que definen moléculas de polinucleótidos por sus estructuras específicas, tal como lo recomienda el Examinador.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

iii) Respecto a la nueva Reivindicación 2 (antigua Reivindicación 14), me permito resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad. De esta manera, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Igualmente, me permito resaltar que las reivindicaciones de una invención sólo deben contener las características esenciales mínimas necesarias para que la materia reclamada sea novedosa e inventiva,¹ por lo que el inventor no se encuentra obligado a incluir características no esenciales de la invención, abarcando así todo el concepto inventivo desarrollado.

De esta manera, limitar la materia reclamada en la nueva Reivindicación 2 especificando la línea celular a transfectar constituiría una limitación arbitraria e injusta, pues la presente invención se refiere a moléculas de polinucleótidos que codifican virus PRRS, los cuales sólo pueden producirse si una célula es transfectada con estas moléculas. Es decir, el concepto inventivo y, por ende, las características de la invención giran en torno a las moléculas de polinucleótidos, más no en el tipo de célula utilizado para obtener los virus PRRS. De hecho, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de identificar las líneas celulares que se pueden transfectar con las moléculas de la presente invención para expresar el virus PRRS e igualmente identificaría métodos convencionales en el estado de la técnica para llevar a cabo dicha expresión, lo que hace no esenciales tales características. Especificar una línea celular a transfectar no solo limitaría injustamente la materia reclamada, pues incluiría características no esenciales de la invención dentro de la nueva Reivindicación 2, sino que también le permitirá a posibles competidores explotar el concepto inventivo de la invención mediante modificaciones sencillas y poco significativas, dejando sin razón de ser la figura de patente que obtendría la presente invención.

Específicamente, la nueva Reivindicación 2 es clara en mencionar que la célula no es transfectada con cualquier molécula, sino únicamente por las moléculas de polinucleótidos de la Reivindicación 1. Así, las características esenciales de esta célula no son su línea celular, sino que es la transfección por la molécula de la Reivindicación 1, que es el concepto inventivo de la presente invención, y no otra molécula, lo cual significa que la patentabilidad de esta reivindicación recae en la patentabilidad de la Reivindicación 1. Por lo tanto, la nueva Reivindicación 2 resulta clara para la persona medianamente versada en la materia, pues esta persona se encuentra en total capacidad de (a) identificar líneas celulares a transfectar, (b) procesos convencionales para transfectar células

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 2014, sección 2.6.1, página 69 (disponible en: http://api.sic.gov.co/Documentos/Guia_Examen_Patentes.pdf)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

para que produzcan virus y (c) que la célula es sólo transfectada por la molécula de la Reivindicación 1 y no otra.

iv) Respecto a la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 15), me permito resaltar que, como lo indiqué en el numeral 1 del presente memorial, se eliminó todo lenguaje funcional. Sin embargo, me permito aclarar que esta reivindicación sí reclama una vacuna por sus características esenciales, dado que comprende un compuesto nuevo o variaciones del mismo, especialmente teniendo en cuenta que la Guía de la SIC establece claramente que, cuando se tiene un nuevo compuesto, el inventor tiene derecho a reclamar cualquier composición del mismo, sin necesidad de hacer mención específica alguna respecto al tipo y cantidad de excipientes o diseños de composiciones, pues lo novedoso e inventivo de la composición es el simple hecho de comprender el compuesto de la invención.²

Adicionalmente, me permito aclarar que la materia reclamada en esta reivindicación consiste en una vacuna que comprende (1) una cantidad eficaz de un agente activo seleccionado entre (a) un virus PRRS de los Estados Unidos genéticamente modificado codificado por la molécula de polinucleótidos de acuerdo con la Reivindicación 1, (b) la molécula en sí de la Reivindicación 1, (c) un plásmido que contenga dicha molécula, o (d) un vector viral que comprenda la molécula de polinucleótidos, y (2) un vehículo aceptable para uso veterinario, donde las formas (a)-(d) se encuentran enteramente comprendidas dentro del concepto inventivo desarrollado en la presente invención, pues estas modalidades corresponden simplemente a modalidades específicas de la materia reclamada. Así, la persona medianamente versada en la materia se encuentra en total capacidad de (a) incluir la molécula de la presente invención en una vacuna, o (b) desarrollar un plásmido mediante métodos convencionales que comprenda la molécula reivindicada e incluirlo en una vacuna, o (c) desarrollar un vector viral mediante métodos convencionales para obtener un vector viral que comprenda la molécula reivindicada e incluirlo en una vacuna, o (d) obtener el virus genéticamente modificado a partir de la molécula de la presente invención e incluirlo en una vacuna. De igual manera, esta persona se encuentra en total capacidad de identificar los vehículos de uso veterinario convencionales y adecuados para realizar una vacuna como la de la Reivindicación 8 de la presente invención. Por lo tanto, y considerando que el inventor tiene todo el derecho de reclamar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud del mismo, esta reivindicación goza de total claridad para la persona medianamente versada en la materia.

² Ibídem, sección 2.7.3

Por su parte, el término “cantidad eficaz” es comprendido perfectamente por la persona medianamente versada en la materia, pues este hace referencia a una cantidad de agente activo suficiente para que la vacuna de la invención tenga un efecto real y evidente sobre el animal al cual se le aplica. Es decir, el término “cantidad eficaz” debe ser comprendido como parte del concepto inventivo desarrollado por el inventor, toda vez que una vacuna sólo es efectiva si tiene una “cantidad eficaz” del agente activo, el cual la persona medianamente versada en la materia es capaz de determinar mediante estudios convencionales de dosificación. De nuevo, el hecho de limitar a características no esenciales (como la dosis particular de una entidad y/o compuesto novedoso) es una limitación injusta del concepto inventivo desarrollado y le permitirá a posibles competidores explotar el concepto inventivo de la invención mediante modificaciones sencillas y poco significativas, dejando sin razón de ser la figura de patente que obtendría la presente invención.

v) En relación con la nueva Reivindicación 9, correspondiente a la antigua Reivindicación 18, si bien reclama un lenguaje funcional (resultados a alcanzar), me permito resaltar que la guía de la SIC es clara al mencionar que el lenguaje funcional es aceptado siempre y cuando vaya en conjunto con las características estructurales de la invención.³ Por consiguiente, al ser la Reivindicación 9 dependiente de la Reivindicación 8, no considera cualquier vacuna que cumpla con los resultados allí redactados, sino única y particularmente con una vacuna de la Reivindicación 8 que, además de cumplir los resultados, tiene una serie de características estructurales únicas.

En cuanto al término “menor”, me permito resaltar que este argumento es a todas luces claro y preciso, ya que determina que la inhibición de la vacuna de la presente invención es menor que la del virus silvestre, lo cual la persona medianamente versada en la materia puede determinar mediante métodos tradicionales de evaluación de actividad. Esta persona entiende claramente que el término “menor” implica una restricción de los efectos inhibidores de la vacuna de la invención, los cuales no pueden superar la actividad del virus silvestre.

vi) En conclusión, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se encuentra redactado de manera tal que cumple con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486 y la Guía de la SIC.

5. a- El Examinador argumenta que la presente invención carece de unidad, identificando al menos 6 grupos inventivos diferentes:

³ Ibídem, sección 2.6.5.8

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- I. la Reivindicación 1, que es un virus PRRS aislado en donde la proteína de este codificada por ORF1a tiene una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 y 48;
- II. la Reivindicación 2, que es un virus PRRS aislado en donde la proteína de este codificada por ORF1a tiene una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 21 y 24;
- III. variación (a) de la Reivindicación 3, que es un virus PRRS aislado en donde la proteína de este codificada por ORF1a tiene una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18 y 21;
- IV. variación (b) de la Reivindicación 3, que es un virus PRRS aislado en donde la proteína de este codificada por ORF1a tiene una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 24, 27, 30 y 33;
- V. variación (c) de la Reivindicación 3, que es un virus PRRS aislado en donde la proteína de este codificada por ORF1a tiene una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 36 y 39; y
- VI. variación (d) de la Reivindicación 3, que es un virus PRRS aislado en donde la proteína de este codificada por ORF1a tiene una secuencia seleccionada entre las SEQ ID NO: 44, 45 y 48.

El Examinador sugiere limitar la materia reclamada a un único concepto inventivo y, de ser necesario, presentar solicitudes divisionales para los demás grupos.

b- En respuesta a estas observaciones, me permito resaltar que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial ya no incluye ninguno de estos grupos inventivos, sino que se encuentra dirigido a moléculas de ácido nucleico que codifican un virus PRRS genéticamente modificado, por lo que considero superadas las anteriores objeciones.

6. a- El Examinador sostiene que las Reivindicaciones 1-8, 13, 16, 19 y 20 carecen de novedad a la luz de “A DNA-launched reverse genetics system for porcine reproductive and respiratory syndrome virus reveals that homodimerization of the nucleocapsid protein is essential for virus infectivity”⁴ (D1), “Complete genome analysis of RFLP 184 isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus”⁵ (D2) and “Reversion of a live porcine reproductive

⁴ Changhee Lee et al., “A DNA-Launched Reverse Genetics System for Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Reveals That Homodimerization of the Nucleocapsid Protein Is Essential for Virus Infectivity,” *Virology* 331, no. 1 (January 5, 2005): 47–62, doi:10.1016/j.virol.2004.10.026.

⁵ Jun Han, Yue Wang, and Kay S. Faaberg, “Complete Genome Analysis of RFLP 184 Isolates of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus,” *Virus Research* 122, no. 1–2 (December 2006): 175–82, doi:10.1016/j.virusres.2006.06.003.

and respiratory syndrome virus vaccine investigated by parallel mutations”⁶ (D3), toda vez que estos documentos ya divulgaban las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, 24, 27, 30, 36 y 39 de la siguiente manera:

SEQ ID NO	D1 (página 59, párrafo 2, línea 44)	D2 (página 175, párrafo 2, línea 17)	D3 (GenBank Número de Acceso AF303357)
15		X	X
24	X		X
27			X
30			X
36			X
39			X

b- Al respecto, me permito resaltar que la materia reclamada ya no comprende ninguna secuencia de aminoácidos que pueda estar divulgada en el arte previo citado por el Examinador, pues el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora se encuentra dirigido exclusivamente a moléculas de polinucleótidos que codifican u virus PRRS genéticamente modificado, con SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4 o 6.

De esta manera, al realizar una revisión de D1-D3, se encuentra que ninguno de estos documentos divulga una molécula de polinucleótidos que codifique la variable P129, con todos y cada uno de los ácidos nucleicos secuenciados de acuerdo a cualquiera de las SEQ ID NO: 1-4 y 6.

En este punto es importante resaltar 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.⁷ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.⁸ En el presente caso, dado que ninguno de los documentos D1-D3 divulgan las SEQ ID NO: 1-4 o 6 de la presente invención, la materia reclamada resulta novedosa sobre el arte previo.

⁶ H. S. Nielsen et al., “Reversion of a Live Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Vaccine Investigated by Parallel Mutations,” *The Journal of General Virology* 82, no. Pt 6 (June 2001): 1263–72.

⁷ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en: <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁸ 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>)

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

7. a- El Examinador argumenta que la presente invención carece de nivel inventio a la luz de los documentos D1, D2 y “Porcine reproductive and respiratory syndrome virus inhibits type I interferon signaling by blocking STAT1/STAT2 nuclear translocation”⁹ (D4).

i) Particularmente, el Examinador sostiene que D1 divulga un sistema de genética reversa desarrollado para la obtención de virus PRRS a partir de nucleótidos P129 aislados y modificados y clones de cADN insertados con promotores CMV eucariotas o T7 procariotas para la generación de virus mutantes. D1 también divulga que, en la proteína nucleocapsida (N) codificada en P129 en el virus PRRS, el residuo de cisteína tiene una relevancia funcional crítica en relación a la ineficacia del virus PRRS, que fue evaluada mediante clones infecciosos de cADN. Cada cisteína de la proteína N en posiciones 23, 75 y 90 son remplazadas por serina y la mutación individual fue incorporada en el clon de cADN de tal manera que tres mutantes independientes de cisteína fuesen construidos. Este documento también muestra que el registro de GenBank AF494042 corresponde a un aminoácido V reportado en la secuencia de aminoácido AAKVDQY (SEQ ID NO: 24 – página 59, párrafo 2, línea 44).

De otra parte, el Examinador realsta que D2 divulga los genomas completos de dos virus aislados de PRRS, donde se identificaron tres áreas altamente variables en tales genomas, correspondientes a las zonas nsp1β, nsp2 y ORF5, donde la región de mayor variabilidad solo presentaba un porcentaje de identidad de 66-70% con respecto a la proteína nsp2 de otros virus PRRS norteamericanos. El Examinador también salta que los resultados revelados en D2 sugieren que cambios específicos en la región nsp2 de un virus PRRS mediante vectores de genética reversa pueden generar mejores rendimientos en el desarrollo de nuevas vacunas. Este documento también muestra el registro GenBank DQ176019 que corresponde a un aminoácido D reportado en la secuencia TVPDGNC (SEQ ID NO: 15 – página 175, párrafo 2, línea 17).

Finalmente, el Examinador argumenta que D4 divulga los mecanismos de inhibición inducidos por virus PRRS en inmunidad innata. Este documento reporta que los virus PRRS inhibien la señalización y expresión genética de IFN I, pues se establece que la proteína viral NSP β1, presente en los virus PRRS, es la responsable de la inhibición de la señalización IFN . Esta intereferncia fue demostrada en cultivos primarios de células PAM (páginas 12263, párrafo 2, líneas 1-10).

ii) Dadas las consideraciones anteriores, el Examinador argumenta que D1 es el documento más cercano a las Reivindicaicones 1-7, 13-17, 19 y 20, diferenciándose en que D1 no

⁹ Deendayal Patel et al., “Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Inhibits Type I Interferon Signaling by Blocking STAT1/STAT2 Nuclear Translocation,” *Journal of Virology* 84, no. 21 (November 2010): 11045–55, doi:10.1128/JVI.00655-10.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

divulga las SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 21, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 y 48. Esta diferencia, según el Examinador, permite obtener nuevas vacunas más eficientes contra el virus PRRS, por lo que la presente invención pretende modificar regiones del genoma del virus PRRS que mejoren la creación de nuevas vacunas contra el virus PRRS mejoradas. No obstante, dado que D2 enseña la manipulación de genética reversa de algunas áreas del virus PRRS, como la nsp2 dentro de la ORF1, para mejorar la eficiencia de vacunas, la persona medianamente versada en la materia se encontraría en total capacidad de llegar obviamente a la materia reclamada a partir de D1 y D2.

De manera similar, las Reivindicaciones 8-12 carecen de nivel invento, pues sólo se diferencian de D1 en las secuencias reclamadas, por lo que estas reivindicaciones pretenden transfectar células huésped con el fin de expresar un virus PRRS a partir de las enseñanzas de D1, lo cual resulta obvio a la luz de D2, pues este documento enseña la construcción de un plásmido para transfectar una célula huésped capaz de expresar un virus PRRS.

Finalmente, el Examinador sostiene que la Reivindicación 18 carece de nivel inventivo frente a D1 y D4, pues se diferencia de D1 en el efecto inhibitorio de interferon α al compararse con el virus PRRS P127 nativo, por lo que la invención pretende crear una vacuna para proteger a un animal porcino con un menor efecto inhibitorio menor que un virus PRRS nativo, lo cual ya fue enseñado en D4 que divulga vacunas y procesos de construcción de las mismas.

b- Al respecto, me permito resaltar las siguientes consideraciones respecto al arte previo:

- D1 y D2 describen sistemas de genética reversa generales para la cepa P129 del virus PRRS y un análisis del genoma completo de dos virus PRRS aislados, respectivamente. No obstante, ni D1 ni D2 no divulgan explícitamente las SEQ ID NO 1-4 y 6 reclamadas en la presente invención que resultan en virus PRRS;
- aunque D1 y D2 divulgan genomas del virus PRRS, D1 es un estudio dirigido a los efectos de los remplazos cisteína-serina en la posición 23, 75 y 90, donde se muestra que “la mutación C23S abolió la ineffectividad del clon, indicando que la homodimerización de la proteína N mediada por C23 juega un papel importante en la ineffectividad del virus PRRS”¹⁰ (mi traducción). En consecuencia, el objetivo de D1 es la investigación en mutaciones específicas que reduzcan la ineffectividad de virus PRRS;

¹⁰ D1, abstract

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- en el caso de D2, aunque establezca que los dos genomas secuenciados puedan llevar a la obtención de vectores prometedores en el desarrollo de vacunas este no muestra ningún resultado de inhibición;
- por consiguiente, no hay motivación en D1 y/o D2 para producir las secuencias de ADN reclamadas en la presente invención, con los efectos inhibidores reclamados;
- adicionalmente, los virus de D1 y D2 no están descritos estructuralmente en ninguna parte de estos documentos, ni siquiera en su información complementaria, por lo que no hay evidencia de que los virus allí divulgados estén estructuralmente relacionados con la presente invención;
- las Tablas 2 y 4 de la presente invención muestran que las secuencias reclamadas efectivamente reducen la inhibición de interferón α y las Figuras 1-5 demuestran que las secuencias reclamadas no son virulentas, es decir que están atenuadas.

Así las cosas, y a la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que para que pueda negarse la existencia de nivel inventivo, es necesario, no solamente que la combinación de las enseñanzas pueda hacerse, sino también que exista una sugerencia o razón tal, que lleve al técnico con conocimientos medios a combinar las enseñanzas de los documentos¹¹. Además, el MAP también establece que las invenciones en el campo de la química tienen nivel inventivo cuando los compuestos tienen una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**¹². De manera similar, la Guía de la SIC establece que, para que una invención no resulte inventiva “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica lo llevarían (a la persona medianamente versada en la materia) **de forma inmediata** a la solución propuesta por la solicitud. **Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema**”¹³ (énfasis fuera del texto). En el presente caso, nada en el arte previo habría hecho que la persona medianamente versada en la materia llegara inmediatamente a la materia reclamada, pues las secuencias que se reclaman en la presente solicitud no pudieron haber sido predichos a partir del arte previo que menciona el Examinador.*

En conclusión, la presente invención es inventiva a la luz del arte previo citado, pues siguiendo las enseñanzas de D1, D2 y D4, la persona medianamente versada en la materia no obtendría las

¹¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.2.1 Ejemplo 1

¹² Ibid. Sección 10.8.1.

¹³ Superintendencia de Industria y comercio, *op. cit.*, sección 2.13.2

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

secuencias reclamadas, ni podría esperar que éstas presentasen las propiedades mejoradas que en efecto revisten.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Hoja sustituta página 36
- Hoja sustituta página 37

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de ADN que codifica una molécula de ARN infecciosa que codifica un virus PRRS de los Estados Unidos, en donde dicha secuencia de ADN se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4 y SEQ ID NO: 6.
2. Una célula huésped caracterizada porque ha sido transfectada con una molécula de polinucleótidos de acuerdo con la Reivindicación 1.
3. Un polinucleótido aislado de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizado porque comprende una secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 6.
4. Una molécula de polinucleótidos ARN, caracterizada porque es el complemento de cualquier secuencia de polinucleótidos ADN de acuerdo con la Reivindicación 1 o 3.
5. Un plásmido que comprende una molécula de polinucleótidos aislada de una secuencia de acuerdo con las Reivindicaciones 1, 3 o 4 y un promotor capaz de transcribir la molécula de polinucleótidos en una célula huésped adecuada.
6. Un método *in vitro* para generar un virus PRRS, el cual comprende transfectar una célula huésped adecuada con un plásmido que comprende una secuencia de polinucleótidos de acuerdo con la Reivindicación 1.
7. Un método *in vitro* para generar un virus PRRS, el cual comprende la transcripción de un plásmido que tiene un promotor capaz de transcribir la molécula de polinucleótidos que tiene una secuencia de acuerdo con la Reivindicación 1, seguida por la transfección de los transcritos de ARN en una célula huésped adecuada.
8. Una vacuna para proteger un animal porcino de la infección por un virus PRRS, la cual comprende (a) un virus PRRS de los Estados Unidos genéticamente modificado, que es codificado por la molécula de polinucleótidos de acuerdo con la Reivindicación 1, (b) dicha molécula infecciosa, (c) dicha molécula de polinucleótidos en forma de un plásmido, o (d) un vector viral que comprende la molécula de polinucleótidos, en una cantidad eficaz, y un portador adecuado para uso veterinario.

9. La vacuna de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizada porque la vacuna tiene un menor efecto inhibidor del interferón α en comparación con P129 del virus PRRS de tipo silvestre.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar y no limitar la invención.

EJEMPLO 1

ADAPTACIÓN Y ATENUACIÓN DEL AISLADO P129 DE PRRSV EN CÉLULAS PK-9

El aislado P129 de PRRS virulento se aisló de un cerdo enfermo en Indiana, en 1995, en el Laboratorio de Diagnóstico de Enfermedades Animales de la Universidad de Purdue. Se realizó un solo pase de una muestra sérica de este cerdo en un cerdo en condiciones saludables, a fin de expandir las reservas pulmonares y séricas homogeneizadas. Se extrajo ARN viral del suero y pulmón homogeneizados, y se usó para determinar la secuencia de consenso genómica completa del virus P129, pase 0. El ARN se cebó primero con hexámeros aleatorios y se usó para sintetizar cADN. El genoma se amplificó en tres piezas superpuestas mediante PCR de alta fidelidad (corrección de errores). Los productos de PCR de tres reacciones por PCR diferentes (por segmento genómico) se sometieron a clonación T/A y se usaron para la secuenciación de ADN, a fin de generar una secuencia de consenso genómica de longitud total (véase SEQ ID NO:5).

Se usó una alícuota del mismo suero porcino usada para la secuenciación de ADN, que contenía P129, pase 0, para infectar células de macrófagos alveolares porcinos (PAM) primarios. El virus de la progenie de la infección PAM (pase 1) se filtró mediante un filtro de jeringa de 0,1 micrómetro y se usó para infectar células PK-9.

Las células PK-9 son una línea celular transgénica derivada mediante la transfección estable de la línea celular de riñón porcino PK0809 con un plásmido que codifica una versión eliminada del gen CD163 porcino y el gen resistente a neomicina. Los detalles de la construcción y caracterización de la línea celular PK-9 se describieron previamente.

La adaptación del virus, pase 1, de células PAM para que se desarrollara en células PK-9 resultó ser difícil, y fue necesario realizar varios intentos con múltiples linajes paralelos. La infección se controló mediante inmunofluorescencia de cavidades por duplicado usando anticuerpo monoclonal SDOW17 conjugado con FITC, específico para la proteína de la nucleocápside viral (Rural Technologies Inc, Brookings South Dakota). Los pases anteriores dieron como resultado unos pocos focos pequeños, pero no generaron suficientes partículas virales sin células para iniciar la infección de una monocapa nueva. Estos pases se lograron tratando la monocapa infectada con Accutase (un sustituto de tripsina) y volviendo a sembrar las células en múltiples cavidades con medio nuevo, con o sin la adición de células PK-9 no infectadas. Luego de varios pases, algunos linajes mostraron un claro aumento de

la frecuencia y tamaño de los focos fluorescentes. Algunos de ellos adquirieron la capacidad de poder pasarlos usando fluidos virales sin células. Para el pase 17 (1 en células PAM, 16 en PK-9), se pudo mantener de manera confiable un linaje usando diluciones de los fluidos sin células de los pases previos; esto produjo la infección de la monocapa completa en unos pocos días. El virus no causó efectos citopáticos en células PK-9 en ningún nivel de pase. Se extrajo ARN de células PK-9 infectadas por el virus, pase 17, y se usó para construir un clon de cADN infeccioso.

EJEMPLO 2

CONSTRUCCIÓN DE UN CLON DE cADN INFECCIOSO DE P129-PK, PASE 17

Se construyó un clon de cADN infeccioso del virus P129-PK, pase 17, usando una estructura plasmídica, como se describió previamente. El genoma del virus se amplificó mediante transcripción inversa y PCR en tres segmentos superpuestos, con sitios de endonucleasa de restricción únicos naturales en las regiones de superposición. Los productos de tres reacciones por PCR diferentes se clonaron y secuenciaron, y se alinearon para generar una secuencia de consenso para cada segmento genómico. Si ninguno de los tres productos clonados de un segmento determinado coincidía con la secuencia de consenso de aminoácidos prevista para ese segmento, uno de los clones se modificaba mediante subclonación y/o mutagénesis dirigida a sitio hasta que coincidiera con la secuencia de consenso de aminoácidos prevista. Los tres segmentos genómicos y la estructura plasmídica se unieron mediante técnicas de clonación estándar y sitios de endonucleasa de restricción. El clon resultante de longitud completa, denominado pCMV-S-P129-PK17-FL, fue infeccioso cuando se transfectó en células PK-9. La secuencia de este clon de cADN infeccioso se indica en SEQ ID NO:1. El genoma es esencialmente idéntico al virus, pase 17, del cual se construyó, con terminales auténticos, y carece de inserciones o eliminaciones con respecto a las secuencias de consenso del pase 17. No hay sitios de restricción genomanipulados ni otros cambios deseados en el genoma viral de este clon de cADN infeccioso.

Las diferencias de nucleótidos y aminoácidos entre las secuencias de consenso genómicas completas de P129, pase 0, y la secuencia genómica del clon infeccioso pCMV-S-P129-PK17-FL se enumeran individualmente en la Tabla 6. La Tabla 6 incluye todas las diferencias de nucleótidos y diferencias de aminoácidos resultantes por posición genómica. Un subconjunto de estas mutaciones son responsables del cambio fenotípico de IFN inhibidor (pase 0) a IFN no inhibidor (todos los virus derivan del clon de cADN infeccioso, pase 17). La Tabla 7 resume diferencias