

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado CARLOS R. OLARTE

ASUNTO	Radicación	07-86498	
	Trámite	011	
	Evento	378	
	Actuación	519	08753
	Oficio		
	Folios	008	

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☐	Cap. I	☐ Cap. II ☐

No. Solicitud Internacional PCT/IB2006/000376
Fecha de Presentación Internacional 13 Febrero 2006

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:	Folios 57 a 88	23/Agosto/2007
Reivindicaciones:	Folios 89 a 90	23/Agosto/2007
Dibujos:	Folios 92 a 97	23/Agosto/2007
Secuencias:	Folios 98 a 104	23/Agosto/2007
Prioridad:	US 60 656 523	25/Febrero/2005
	US 60 730 663	27/Octubre/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta 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

Título de la solicitud: "Mutantes de la proteína N del virus del síndrome reproductor y respiratorio de los porcinos"

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar vacunas vivas modificadas nuevas y mejoradas para proteger contra el PRRS.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un virus PRRS modificado genéticamente que se ha modificado dentro de la región NLS-2, la región NoLS, y/o la región NES de la proteína de la nucleocápside (N) de tal modo que el virus PRRS resultante está atenuado. La presente invención proporciona adicionalmente una molécula infecciosa de RNA que codifica el virus modificado

genéticamente y una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de DNA que codifica la molécula infecciosa de RNA arriba citada.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A 61 K 39/12; C 07 K 14/08; C 12 N 7/00, 7/04.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal d)

El objeto de la reivindicación 9 que hace referencia a un método de tratamiento no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicación 1 a 10 reclaman una composición que comprende un agente infeccioso del PRRS pero de acuerdo con la descripción el objeto de la invención corresponde a un virus modificado. Adicionalmente, las composiciones deben definirse por sus componentes y proporciones. Por otra parte, los virus PRRS modificados en la región NoLs y NES no tienen soporte en la descripción ya que sólo se muestra la obtención de virus modificados en la región NLS-2. Se sugiere al solicitante definir la invención como un virus o incluir cada uno de los componentes de la composición reclamada en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes y restringir la solicitud a una razonable generalización de las modificaciones que han sido probadas, es decir, que se encuentran debidamente sustentadas.

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "al menos" precediendo una característica no es limitativa, ya que hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante incluir las características opcionales o preferentes. De igual forma, la expresión "de tal modo que la región conservada se ha eliminado" no es clara porque puede referirse a la eliminación completa de una región conservada o a la introducción de una modificación no conservativa en una región de la proteína N. Se sugiere modificar dicha expresión de tal forma que no le reste claridad a la reivindicación.

Las reivindicaciones 2, 7 y 12 no son concisas porque reclaman múltiples opciones de mutación como eliminaciones o sustituciones pero no se especifica en que consisten dichas modificaciones. Adicionalmente la reivindicación 2 presenta una falsa dependencia de la reivindicación 1 ya que reclama la modificación de la región NLS-1 pero esta última no se menciona en la reivindicación 1. Se sugiere al solicitante incluir la modificación de la región NLS-1 en la reivindicación principal en el caso de considerarse esencial para la invención; y definir las modificaciones específicas que se realizan en la región NLS-1 de la reivindicación 2 y en la reivindicación 7.

La reivindicación 3 no aporta ninguna característica adicional a la invención y le resta concisión al capítulo reivindicatorio. Se sugiere eliminar la reivindicación 3.

Las reivindicaciones 4, 5 y 13 no son concisas porque hacen referencia a cualquier virus PRRS norteamericano o europeo. Se sugiere al solicitante definir los virus por sus secuencias y/o números de acceso.

La reivindicación 5 no es clara porque la expresión "la región conservada es la región NLS-2" puede referirse a que la región NLS-2 no sufre modificaciones de tal forma que permanece conservada o a que es la única región seleccionada para hacer una modificación. Se sugiere al solicitante hacer la aclaración correspondiente.

La reivindicación 6 no es clara porque reclama composiciones preferidas de la invención pero hace referencia a modificaciones en regiones o residuos específicos de la proteína N del virus PRRS. De esta manera las opciones preferidas corresponden a modificaciones en el virus y no ha composiciones. Se sugiere al solicitante hacer la aclaración correspondiente para que la materia reclamada corresponda adecuadamente con la invención.

La reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque reclaman una célula hospedadora transfectada pero no se define por sus características esenciales. Por otra parte en la reivindicación 10 dicha célula transfectada comprende una "composición" de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 pero las reivindicaciones 8 y 9 no definen virus modificados. Se sugiere al solicitante especificar las opciones preferentes de célula huésped y modificar la reivindicación de tal forma que sea dependiente de las reivindicaciones 1 a 7.

La reivindicación 11 no es clara porque menciona un procedimiento pero este no se define mediante características como cada una de sus etapas, ni se especifican las condiciones en que deben realizarse. Se sugiere definir la invención por sus características esenciales incluyendo las etapas y condiciones específicas del procedimiento. Adicionalmente se reclama la introducción del virus PRRS modificado genéticamente en una célula hospedadora pero en la descripción no se encuentra soporte para la introducción del virus sino del ADN viral modificado genéticamente. Se sugiere hacer la aclaración necesaria para que la materia reclamada corresponda adecuadamente con la invención.

La reivindicación 15 no está soportada en la descripción porque la célula hospedadora capaz de replicar el virus PRRS no se encuentra en un animal porcino vivo sino que corresponde a una célula MARC-145. Se sugiere al solicitante eliminar la reivindicación 15.

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no es clara porque de acuerdo con la base de datos EMBL (números de acceso M96262 y A26843) la región NLS-1 del aislado Lelystad está ubicada sobre los residuos 9 a 12 en lugar de los residuos 10 a 13 como se indica en la solicitud. También la región NoLS del aislado Lelystad está ubicada sobre los residuos 41 a 73 en lugar de los residuos 42 a 73 (ver folio 65). Adicionalmente, la secuencia 1, que corresponde a la región NLS-2 del aislado VR2332, está formada por 8 aminoácidos (ver folio 98) pero se define como la región comprendida entre los residuos 41 a 47 (ver folios 58, 65, 79). Por otra parte, en el folio 84 se especifica que la tabla 6 muestra ejemplos de mutaciones resistentes a la reversión pero en realidad se titula "Niveles de anticuerpos ELISA" (ver folio 82).

Se requiere al Solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad (Febrero 25 de 2005) y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 00 53787	PRRSV vaccines	14/Septiembre/2000
D2	US 6 268 199	Infectious clones of RNA viruses and vaccines and diagnostic assays derived thereof	31/Julio/2001

D1http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20000914&CC=WO&NR=0053787A1&KC=A1 divulga (Pág. 5, líneas 8 – 13) un replicón del virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) que tiene en el ácido nucleico original al menos una eliminación y/o una sustitución, y donde dicho replicón es capaz de replicar RNA in vivo.

D2http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6268199B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20010731&DB=EPODOC&locale=en_EP divulga un clon infeccioso de un virus como PRRS y un método para generarlo que consiste en transfectar una célula huésped que no es susceptible a la infección por el virus salvaje con un ácido nucleico recombinante basado en el genoma de dicho virus seguido por el rescate de la progenie infecciosa del virus de dicha célula huésped por el paso o el cocultivo con células que son susceptibles al virus (Columna 3, líneas 54 – 67).

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una composición que comprende un agente infeccioso del PRRS seleccionado del grupo constituido por:

- a) Un virus PRRS modificado genéticamente que comprende una proteína N que se ha modificado al menos en una región conservada seleccionada del grupo constituido por la región NLS-2, la región NoLS y la región NES de tal modo que la región conservada se ha eliminado, y en donde el virus PRRS modificado genéticamente está atenuado;
- b) Una molécula infecciosa de RNA que codifica el virus PRRS modificado genéticamente de a); y
- c) Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de DNA que codifica la molécula infecciosa de RNA de b).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Una composición que comprende un agente infeccioso del PRRS seleccionado del grupo constituido por:	Una vacuna que comprende:
Una molécula de polinucleótido aislada que comprende una secuencia de DNA que codifica la molécula infecciosa de RNA que a su vez codifica el virus PRRS modificado genéticamente.	Un replicón del virus PRRS capaz de replicar ARN in vivo, donde la región de ORF7 que codifica para el residuo 62 (región NoLS) de la proteína N del clon infeccioso ha sufrido una sustitución no conservativa.
Dicho virus comprende una proteína N que se ha modificado al menos en una región conservada seleccionada del grupo constituido por: la región NLS-2,	

la región NoLS y la región NES de tal modo que la región conservada se ha eliminado	
--	--

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un replicón del virus PRRS que tiene en el ácido nucleico original al menos una eliminación y/o una sustitución, y donde dicho replicón es capaz de replicar RNA in vivo (Pág. 5, líneas 8 – 13). El virus modificado corresponde a la variedad europea Lelystad (Pág. 14, líneas 20 – 21; Pág. 15, líneas 24 – 25). D1 divulga que en el gen ORF7 existe una región de 44 nucleótidos (nucleótidos 14642 a 14686) esenciales para la replicación del ARN del virus PRRS (Pág. 8, líneas 1 – 6; Pág. 25, líneas 24 – 34). Como la región ORF7 está localizada entre los nucleótidos 14588 a 14974 (EMBL A26843), los nucleótidos esenciales codifican para los residuos de aminoácidos 19 a 32. Las regiones restantes de ORF7 pueden eliminarse, por ejemplo se eliminaron los primeros 55 nucleótidos de ORF7 que comprenden los nucleótidos que codifica para la región NLS-1 (Figura 2). Adicionalmente, D1 enseña una sustitución no conservativa en la región de ORF7 que codifica para el residuo 62 (región NoLS) de la proteína N del clon infeccioso, dando como resultado la sustitución del aminoácido ácido aspártico por tirosina (Pág. 24, líneas 12 – 16; Figura 1). D1 también enseña una vacuna que comprende el replicón de la invención para ser aplicada en cerdos (Pág. 43, reivindicaciones 22 y 23; Pág. 12, líneas 15 – 34). Luego de la vacunación las partículas invaden células huésped específicas como los macrófagos de los cerdos y los virus se expresan e inducen una respuesta inmune debido a la replicación del ARN (Pág. 32, líneas 4 – 13).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 8 y 10 no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 11 consiste en un método para producir un virus PRRS modificado genéticamente y atenuado, método que comprende:

- a) Mutar una secuencia de DNA codificante de una molécula infecciosa de RNA que codifica un virus PRRS, para producir un virus PRRS modificado genéticamente que comprende una proteína N que se ha modificado al menos en una región conservada seleccionada del grupo constituido por la región NLS-2, la región NoLS y la región NES de tal modo que la región conservada se ha eliminado;
- b) Introducir el virus PRRS modificado genéticamente en una célula hospedadora capaz de soportar la replicación del PRRS.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Método para producir un virus PRRS modificado genéticamente que	Método para producir un virus PRRS modificado genéticamente que comprende:	Método para generar clones infecciosos basados en el genoma de un virus ARN

comprende:		como el virus PRRS que comprende:
Mutar una secuencia de DNA codificante de una molécula infecciosa de RNA que codifica un virus PRRS, para producir un virus PRRS modificado genéticamente que comprende una proteína N que se ha modificado al menos en una región conservada seleccionada del grupo constituido por la región NLS-2, la región NoLS y la región NES de tal modo que la región conservada se ha eliminado	Una secuencia de ADN complementario del virus PRRS capaz de replicar ARN in vivo, donde la región ORF7 que codifica para el residuo 62 (región NoLS) de la proteína N del clon infeccioso ha sufrido una sustitución no conservativa.	Modificar al menos una secuencia de ácido nucleico localizada en la región ORF7 por técnicas de clonación para efectuar un cambio en la virulencia y/o un cambio en la respuesta inmune serológica in vivo.
Introducir el virus PRRS (ADN plasmídico pCMV-S-P129-GG) modificado genéticamente en una célula hospedadora capaz de soportar la replicación del PRRS.	Introducir el ARN transcrito que codifica el virus PRRS en una célula huésped capaz de soportar la replicación del virus.	Transfectar una célula huésped capaz de soportar la replicación del virus con un ácido nucleico recombinante basado en el genoma de dicho virus que comprende al menos una copia de ADN de longitud completa o una copia de ARN transcrito in-vitro o un derivado de estos.

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque:

D1 divulga un replicón del virus PRRS que tiene en el ácido nucleico original al menos una eliminación y/o una sustitución, y donde dicho replicón es capaz de replicar RNA in vivo (Pág. 5, líneas 8 – 13). Adicionalmente, D1 enseña una sustitución no conservativa en la región de ORF7 que codifica para el residuo 62 (región NoLS) de la proteína N del clon infeccioso, dando como resultado la sustitución del aminoácido ácido aspártico por tirosina (Pág. 24, líneas 12 – 16; Figura 1). D1 divulga que a excepción de la región comprendida entre los nucleótidos 14642 a 14686, las regiones restantes de ORF7 se pueden eliminar (Pág. 8, líneas 1 – 6; Pág. 25, líneas 24 – 34), por ejemplo se eliminaron los primeros 55 nucleótidos de ORF7 que comprenden los nucleótidos que codifica para la región NLS-1 (Figura 2). También, D1 divulga que luego de obtener el ARN viral transcrito in vitro se transfectaron células BHK-21 con 2,5µg de dicho ARN mezclado con 10mL de lipofectina obteniendo el virus infeccioso (Pág. 20, líneas 30 – 36; Pág. 21, líneas 1 – 5). Adicionalmente D1 enseña que luego de la vacunación las partículas invaden células huésped específicas como los macrófagos de los cerdos y los virus se expresan e inducen una respuesta inmune debido a la replicación del ARN (Pág. 32, líneas 4 – 13).

D2 divulga un método para generar clones infecciosos basados en el genoma de un virus ARN como el virus PRRS (Reivindicación 1), que comprende modificar al menos una secuencia de ácido nucleico viral localizada en la región ORF7 (Reivindicación 4) por técnicas de clonación para efectuar un cambio en la virulencia y/o un cambio en la respuesta inmune serológica in vivo (Reivindicación 2), transfectar una célula huésped no susceptible a la infección con el virus salvaje (Columna 3; líneas 62 a 64), capaz de soportar la replicación del virus con un ácido nucleico recombinante basado en el genoma de dicho virus que comprende al menos una copia de ADN de

longitud completa o una copia de ARN transcrito in-vitro o un derivado de estos y seleccionar los clones infecciosos (Reivindicación 1).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en que la célula huésped capaz de soportar la replicación del PRRS es transfectada con el ADN del virus PRRS modificado genéticamente en vez de ser transfectada con el ARN que codifica el virus PRRS.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D2 consiste en que la mutación del ADN viral se realiza en al menos una región conservada que codifica para la región NLS-2, NoLS y/o NES.

El efecto que logra el incluir una mutación del ADN viral en una región que codifica para NLS-2, NoLS y/o NES es que se obtiene un mutante atenuado del virus PRRS.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo modificar el procedimiento conocido en D2 para obtener un mutante atenuado del virus PRRS".

Sin embargo, la mutación del ADN en al menos una región que codifica para las regiones NLS-2, NoLS y NES, ya está divulgada en el documento D1 que se refiere a un procedimiento para producir un virus PRRS modificado genéticamente que comprende la mutación de una secuencia de ADN complementario del virus PRRS capaz de replicar ARN in vivo, donde la región ORF7 que codifica para el residuo 62 (región NoLS) de la proteína N del clon infeccioso ha sufrido una sustitución no conservativa (Pág. 24, líneas 12 – 16; Figura 1). Adicionalmente, D1 divulga que a excepción de la región comprendida entre los nucleótidos 14642 a 14686, las regiones restantes de ORF7 se pueden eliminar (Pág. 8, líneas 1 – 6; Pág. 25, líneas 24 – 34).

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría una mutación del ADN que codifica para la región NLS-2, NoLS y/o NES de la proteína N del virus PRRS en el procedimiento de D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud, por lo cual la reivindicación 11 se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 12 a 15 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
La reivindicaciones 11 a 15 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

8. Conclusión

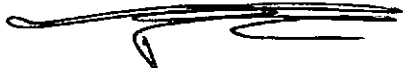
Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 00 53787	1 – 8, 10	Novedad
D1	WO 00 53787	11 – 15	Nivel Inventivo
D2	US 6 268 199	11 – 15	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 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.

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

31 MAYO 2012

Elaborado por: Mónica Alexandra Nova Manosalva
Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón
Aprobado por: José Luis Salazar López

