

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-023024- -00012-0000

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Fecha: 2014-05-29 16:48:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 523

Referencia : Expediente No. **08.023.024**
Asunto : Solicitud de patente para: **"VIRUS DE LA INFLUENZA
MODIFICADO PARA CONTROL Y MEJORAMIENTO DE
LA EFICACIA DE UNA VACUNA"**
Solicitante : ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL
Fecha de solicitud : 04 de Marzo de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **2428** notificado por fijación en lista el 04 de Marzo de 2014.

2. Mediante oficio No. **2428** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio se refieren a la claridad del pliego reivindicatorio, a reivindicación 27 que no corresponde a una invención, a las reivindicaciones 41 a 43 relativas a usos, al nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 26, 28 a 40 y 44 a 55 en vista del documento D2: Virology, Vol. 334: 276-283, y al nivel inventivo de las reivindicaciones 26, 28 a 40 y 44 a 55 en vista del documento D3: PNAS, Vol. 97: 6108-6113.

3. **Respuesta a las objeciones**

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 852 - Tel: (57-4) 520 4760 / (57-4) 326 0789 / (57) 317 365 8663 / (57) 318 532 2365- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

3.1 Modificación de una solicitud en trámite

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 49 reivindicaciones.

Se han introducido las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- Las reivindicaciones 23, 27 y 41 a 43 han sido eliminadas.
- El pliego reivindicatorio ha sido modificado para definir de manera más clara la molécula de hemaglutinina (HA) del virus recombinante de influenza recombinante H5 objeto de protección de la presente invención.
- El pliego reivindicatorio ha sido modificado para reemplazar las expresiones '*molécula HA natural*', '*molécula HA silvestre*' por '*molécula HA que se encuentra en la naturaleza*'.
- Las nuevas reivindicaciones 25, 26, 28, 29 y 30 han sido modificadas de manera que ahora caracterizan los métodos reivindicados de manera clara y adecuada, por una serie de pasos secuenciales, los cuales permiten a la persona del oficio normalmente versada en la materia reproducirlo.

Así, las reivindicaciones son ahora muy claras y precisas en el momento de señalar la naturaleza de la invención reivindicada y es evidente que las características técnicas esenciales de la invención están establecidas.

Por lo anterior, las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio se ven superadas. En consecuencia, se solicita atentamente tener en cuenta este nuevo pliego reivindicatorio para el nuevo análisis de patentabilidad.

Con respecto a las objeciones realizadas por el señor Examinador hacia las reivindicaciones restantes, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo por las siguientes razones:

- En relación a las reivindicaciones 1 a 22, respecto a las cuales el señor Examinador objeta que se encuentran mal caracterizadas, amablemente ponemos

de presente nuestro desacuerdo, ya que la molécula de hemaglutinina se encuentra bien definida y caracterizada, pues se hace referencia a que dicha molécula corresponde a una molécula HA que tiene uno o más cambios de secuencias en la posición 223 de aminoácido en H5HA, en donde el aminoácido que se encuentra en dicha posición 223 es reemplazado por el aminoácido asparagina. Por lo tanto, una persona versada en la materia conocería la secuencia de una molécula HA, pues dicha molécula se encuentra en la naturaleza, y la presente invención es diferente respecto a la molécula que se encuentra en la naturaleza debido la sustitución del aminoácido de la posición 223 por una asparagina.

- Con respecto al método de la reivindicación 26 (nueva 24), atentamente señalamos que dicho método se encuentra bien caracterizado, pues dicho método para hacer un virus que incluye la molécula de HA del virus recombinante de influenza comprende un sistema de genética inversa, el cual es conocido por una persona del oficio normalmente versada en la materia. Dicho sistema de genética inversa comprende una serie de pasos secuenciales para que un técnico medio versado en la técnica lo pueda reproducir. Sin embargo, como dicho sistema es conocido para una persona versada en la materia y en el campo de la invención, no es necesario incluir dichos pasos en la reivindicación 26 (nueva 24).
- En vista de la objeción del señor Examinador respecto a la definición de la composición de las reivindicaciones 36 a 55 (nuevas 33-49), respetuosamente manifestamos que el Instructivo para Exámenes de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad establece lo siguiente: *"Si, por ejemplo, la característica técnica esencial de la composición es el compuesto activo, el examinador no deberá requerir que se mencionen también otras características estructurales."* En este sentido, atentamente señalamos que la composición inmunogénica reivindicada, se encuentra clara y adecuadamente definida, puesto que describe el componente correspondiente al compuesto activo apropiadamente, el cual corresponde a la molécula de hemaglutinina (HA) del virus recombinante de la influenza H5 definida adecuadamente en el pliego reivindicatorio, tal como se mencionó anteriormente. Por lo tanto, no se requiere definir otros componentes como los excipientes ni tampoco sus proporciones.

En este sentido, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, atentamente señalamos que las objeciones anteriormente argumentadas, con respecto a la claridad y concisión del pliego reivindicatorio carecen de validez y por lo tanto, se consideran superadas.

3.2 Argumentos a favor de la falta de Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

A este respecto, respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con el análisis llevado a cabo por el Examinador y con las conclusiones del mismo y solicitamos atentamente la reconsideración de las razones por las cuales se objeta el nivel inventivo, con base en la siguiente información:

En primer lugar, ponemos de presente que tal y como se mencionó en la respuesta a la resolución de negación No. 79010, puede considerarse que D2 es el documento más cercano del estado del arte. El documento D2 describe el enlace de fucosa sustituido con residuos de ácido siálico a diferentes virus de la influenza y enseña que el cambio al

aminoácido 222 de la influenza HA podría conducir a interacciones favorables o interferencia estérica.

En segundo lugar, la molécula del virus de la influenza recombinante reclamado H5HA tiene una sustitución ácida de asparagina en la posición correspondiente a la posición del aminoácido 223 in H5 HA y se diferencia del estado del arte en:

- El documento D2 describe el enlace de fucosa sustituido con residuos de ácido siálico a diferentes virus de la influenza pero no suministra enseñanzas o sugerencias acerca de la influencia de los residuos de aminoácidos correspondientes a la posición 223 en H5 HA (o cualquier otro residuo HA) en enlaces de anticuerpos. La descripción de D2 relaciona la influencia del residuo 222 en enlaces de ácidos siálicos específicos y no dice nada acerca de enlaces de anticuerpos o reactividad de anticuerpos. Esta deficiencia no es compensada por D1 o D3
- El documento D1 muestra que el cambio de un solo aminoácido (en el residuo 155 de Gly a Glu) puede afectar la pleitropicidad y antigenicidad viral pero no enseña nada acerca de los residuos correspondientes a la posición 223 en H5 HA
- El documento D3 describe un sistema de genética inversa. No dice nada en relación a los residuos correspondientes a la posición 223 en H5HA

Por otra parte, la molécula H5HA del virus de la influenza recombinante tiene una reactividad incrementada con antisueros derivados de animal expuestos al virus de la influenza H5 o a una vacuna de la influenza H5 en comparación al que ocurre naturalmente con la molécula HA (que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 del aminoácido en H5HA).

D2 enseña que los cambios en el aminoácido 222 pueden favorecer interacciones o pueden llevar a interferencias estéricas (ver página 280). Entonces D2 no suministraría ninguna enseñanza o motivación para usar cambios en los aminoácidos en la región del aminoácido 222 para alcanzar una reactividad incrementada con un antisuero derivado de un animal expuesto al virus de la influenza H5 o a una vacuna de la influenza H5. Más aún, no se puede concluir desde un enlace de un receptor alterado que la molécula de HA tendrá la capacidad para detectar anticuerpos.

Adicionalmente, tomando la diferencia entre la anterioridad D2 y la presente solicitud, el problema a solucionar correspondería a: partiendo del documento D2 “¿cómo

suministrar una molécula del virus de la influenza recombinante con una reactividad incrementada con antisueros derivados de animales expuestos al virus de la influenza H5, o a vacunas de la influenza H5, en comparación a las que ocurren naturalmente con una molécula HA (que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 del aminoácido en H5HA)?

Finalmente, una persona versada en la materia no podría llegar a la sustitución del aminoácido con asparagina en la posición correspondiente al aminoácido 223 en H5HA a la luz de las enseñanzas de D1, D2 o D3, sólo o en combinación. Particularmente D2 no suministra enseñanzas o sugerencias de cómo sustituir un aminoácido con asparagina en la posición correspondiente al aminoácido 223 en H5HA; D2 sólo habla del cambio en el aminoácido 222 la cual es una posición diferente. Más aún D2 no suministra sugerencia o motivación para usar cambios en los aminoácidos en la región del aminoácido 222 para alcanzar una reactividad incrementada con antisueros derivados de animales expuestos al virus de la influenza H5 o a la vacuna de la influenza H5; por favor noten que D2 enseña (página 280, columna derecha) que los cambios en el aminoácido 222 pueden llevar a interacciones o interferencias estéricas. Esta deficiencia no es compensada por D1 o D3.

En consecuencia, la presente solicitud es nueva e inventiva en relación al arte previo citado.

De esta forma, es importante señalar que la solución al problema técnico referenciado sólo es solucionado por lo señalado en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, más particularmente con lo referido en la reivindicación 1.

Además de lo anterior, queremos llamar la atención que una persona versada en la materia no llegaría a lo reivindicado en la presente solicitud porque:

- Primero, la persona versada en la materia no llegaría a la sustitución de un aminoácido con asparagina en la posición del aminoácido 223 en H5 HA a la luz de los documentos D1 a D3 solos o en combinación. D1 refiere materia totalmente diferente a lo aquí reivindicado (cambio de un solo aminoácido en el residuo 155 de Gly a Glu). D3 describe un sistema de genética inversa. D2 describe el enlace de fucosa sustituido con residuos de ácido siálico a diferentes virus de la influenza. Ninguno de los documentos enseña o sugiere la sustitución de un aminoácido con asparagina en la posición del aminoácido 223 en H5 HA

- Segundo. La presente solicitud relaciona efectos técnicos sorprendentes no revelados por el estado del arte encontrado. Esto es un claro indicio de altura inventiva.

Por lo tanto, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

En consecuencia de lo anterior, la invención de la presente invención tiene nivel inventivo en vista de los documentos D2 y D3 del estado de la técnica citados por el Examinador.

3.3 Concesión de Solicitudes equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Estados Unidos de América, patente No. US7871626 (B2), patente No. US8574592 (B2), patente No. US8293247 (B2); Rusia, patente No. RU2480480 (C2), patente No. RU2420535 (C2); Japón, patente No. JP5395430 (B2); China, patente No. CN101283099 (B); y Australia, patente No. AU2006278696 (B2).

A este respecto, deseamos poner de presente que si bien cada país es autónomo de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, es claro que el hecho de que la novedad y el nivel inventivo de una invención hayan sido reconocidos por varias oficinas a nivel mundial, es un indicio de la patentabilidad de la misma toda vez que (i) el estudio de novedad y nivel inventivo en todas las Oficinas de Patentes del mundo es realizado por personas con conocimientos técnicos en el área de interés que son consideradas personas idóneas para emitir conceptos sobre la patentabilidad de una invención y que (ii) los resultados de los exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a solicitudes extranjeras pueden ser reconocidos como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, tal como se señala en el artículo 46 de la Decisión 486:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

a) copia de la solicitud extranjera;

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

(...)

*La oficina nacional competente podrá **reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención*** (Negrilla fuera del texto).

3.4 Conclusión

Por todo lo anterior, el documento D2, el documento D3, o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la invención de la presente solicitud. Por lo tanto, consideramos que el Examinador está excluyendo el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

4. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. 2428, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

De otro lado, respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 49 reivindicaciones

Señor Director,

Luiz Clemencia de Páez

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

mm

COLO-16331-0841-001-2
SGD\SGD\ID-266150\WPC16331
No. M-2014-266150\SGD

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de hemaglutinina (HA) del virus recombinante de influenza H5, donde dicha molécula H5HA:
 - a. Comprende uno o más cambios de secuencias de aminoácidos en comparación a una molécula de HA que se encuentra en la naturaleza, que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 del aminoácido en H5HA,
 - b. Comprende el aminoácido asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 del aminoácido en H5HA,
 - c. Posee una reactividad aumentada con los antisueros obtenidos de un animal expuesto a un virus de influenza H5 o una vacuna contra la influenza en comparación a la molécula de HA que se encuentra en la naturaleza, y
 - d. No es una molécula A/HK/213/03 HA
2. La molécula HA del virus recombinante de influenza de la reivindicación 1, en donde uno o más cambios en la secuencia de aminoácido altera un sitio de glicosilación.
3. La molécula HA del virus recombinante de influenza de la reivindicación 1, en donde dicha molécula de HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de influenza A humana.
4. La molécula HA del virus recombinante de influenza de la reivindicación 3, en donde el virus de influenza A humana es del subtipo H5.
5. La molécula HA del virus recombinante de influenza de la reivindicación 1, en donde dicha molécula de HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de influenza aviar.
6. Un virus recombinante de influenza que contiene una molécula de H5HA del virus recombinante de influenza , donde dicha molécula H5HA:

- a. Comprende uno o más cambios de secuencias de aminoácidos en comparación a una molécula de HA que se encuentra en la naturaleza, que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 del aminoácido en H5HA,
 - b. Comprende el aminoácido asparagina en el lugar correspondiente a la posición 223 en la HA del H5,
 - c. Posee una reactividad aumentada con los antisueros obtenidos de un animal expuesto a un virus de influenza H5 o una vacuna contra la influenza en comparación con la molécula HA que se encuentra en la naturaleza, y
 - d. No es una molécula A/HK/213/03 HA.
7. Una vacuna del virus de la influenza que contiene una molécula de hemaglutinina (HA) del virus recombinante de influenza H5, donde dicha molécula H5HA:
- a. Comprende uno o más cambios de secuencias de aminoácidos en comparación a una molécula de HA que se encuentra en la naturaleza, que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 del aminoácido en H5HA,
 - b. Comprende el aminoácido asparagina en el lugar correspondiente a la posición 223 en H5HA,
 - c. No es una molécula A/HK/213/03 HA
 - d. Posee una reactividad aumentada con los antisueros obtenidos de un animal expuesto a un virus de influenza H5 o una vacuna contra la influenza en comparación con la molécula HA que se encuentra en la naturaleza, y
 - e. Resulta en un aumento de la inmunogenicidad de dicha vacuna del virus en comparación con la molécula HA que se encuentra en la naturaleza.
8. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la asparagina en la posición del aminoácido 223 cambia la especificidad para los receptores del ácido siálico.

9. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde dicha molécula HA que se encuentra en la naturaleza comprende una serina en una posición del aminoácido equivalente a dicha posición del aminoácido 223.
10. Un virus recombinante de la influenza de acuerdo a la reivindicación 6, en donde una o más secuencias de aminoácidos cambian el sitio de glicosilación.
11. Un virus recombinante de la influenza de acuerdo a la reivindicación 6, en donde la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de la influenza humana A.
12. Un virus recombinante de la influenza de acuerdo a la reivindicación 11, en donde el virus de la influenza humana A es del subtipo H5.
13. Un virus recombinante de la influenza de acuerdo a la reivindicación 6, en donde dicha molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de la influenza aviar.
14. Un virus recombinante de la influenza de acuerdo a la reivindicación 6, en donde una o más secuencias de aminoácidos cambian la especificidad para los receptores del ácido siálico.
15. Un virus recombinante de la influenza de acuerdo a la reivindicación 6, en donde la molécula HA que se encuentra en la naturaleza comprende una serina en una posición del aminoácido equivalente a dicha posición del aminoácido 223.
16. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde uno o más cambios en las secuencias de aminoácidos alteran el sitio de glicosilación.
17. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de la influenza humana A.

18. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 17, en donde el virus de la influenza humana A es del subtipo H5.
19. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de la influenza aviar.
20. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la asparagina en la posición de aminoácido 223 cambia la especificidad para los receptores del ácido siálico.
21. La vacuna del virus de la influenza de acuerdo a la reivindicación 7, en donde la molécula HA que se encuentra en la naturaleza comprende una serina en la posición de aminoácido equivalente a dicha posición de aminoácido 223.
22. El virus recombinante de influenza de la reivindicación 6, en donde el virus es usado como virus de referencia para diagnóstico en un ensayo de inhibición de hemaglutinina (HI).
23. Una molécula de ácido nucleico aislado que codifica la molécula de HA del virus recombinante de influenza de acuerdo con la reivindicación 1.
24. Un método para hacer un virus que incluye la molécula de HA del virus recombinante de influenza de la reivindicación 1, método que incluye la introducción de un vector recombinante que expresa la molécula HA del virus recombinante de influenza de la reivindicación 1 en un sistema de genética inversa.
25. Un método que incrementa la sensibilidad de un ensayo de inhibición de hemaglutinina (HI), método el cual incluye
- (a) obtener un antisuero de animales vacunados o infectados; y
 - (b) hacer reaccionar in vitro dichos antisueros de animales vacunados o infectados con una molécula de hemaglutinina (HA), en donde dicha molécula HA comprende (i) asparagina en una posición de aminoácido que corresponde

a la posición de aminoácido 223 en H5HA y (ii) no es molécula A/HK/223/03 HA.

- 26.** El método de la reivindicación 25 que resulta en un incremento de dos veces en la sensibilidad del ensayo de inhibición de la hemaglutinina (HI).
- 27.** El método de la reivindicación 25 que resulta en un incremento de cuatro veces en la sensibilidad del ensayo de inhibición de la hemaglutinina (HI).
- 28.** Un método para determinar la eficacia de una vacuna del virus de influenza en un animal, método el cual incluye:
- (a) obtener un antisuero de un animal vacunado; y
 - (b) hacer reaccionar in vitro dicho antisuero obtenido del animal vacunado con un virus de referencia de diagnóstico que contiene una molécula HA del virus de la influenza, en donde dicha molécula HA comprende (i) asparagina en una posición de aminoácido que corresponde a la 223 en H5HA y (ii) no es una molécula A/HK/223/03 HA.
- 29.** Un método para determinar la eficacia de una vacuna del virus de influenza en un animal, método el cual incluye:
- (a) obtener un antisuero de un animal vacunado; y
 - (b) hacer reaccionar in vitro dicho antisuero obtenido del animal con un virus de referencia de diagnóstico que contiene una molécula HA del virus de la influenza, en donde dicha molécula HA comprende asparagina en una posición de aminoácido que corresponde a la 223 en H5HA y en donde la inclusión de asparagina resulta en una actividad aumentada del virus de referencia de diagnóstico con antisueros derivados del animal expuesto a una molécula HA que se encuentra en la naturaleza.
- 30.** Un método para determinar si un animal ha sido expuesto a un virus de influenza, método el cual incluye:
- (a) obtener un antisuero del animal; y
 - (b) hacer reaccionar in vitro dicho antisuero del animal con un virus de referencia de diagnóstico como el descrito en la reivindicación 6.
- 31.** El método de la reivindicación 28, 29 y 30, en donde el animal es un hurón.

32. El método de la reivindicación 28, 29 y 30, en donde el animal es un humano.

33. Una composición inmunogénica caracterizada porque comprende:

- a. Una molécula de hemaglutinina (HA) del virus recombinante de la influenza H5, en donde dicha molécula H5HA recombinante
 - i. Comprende uno o más cambios de secuencias de aminoácidos en comparación a la molécula HA que se encuentra en la naturaleza que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición del aminoácido correspondiente a la posición 223 en H5HA,
 - ii. Comprende el aminoácido asparagina en la posición correspondiente a la posición 223 en H5HA,
 - iii. Posee una reactividad aumentada con los antisueros obtenidos de un animal expuesto a un virus de influenza H5 o una vacuna contra la influenza H5 comparada con la molécula HA que se encuentra en la naturaleza, y
 - iv. No es una molécula A/HK/213/03 HA y
- b. Un vehículo.

34. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque contiene un adyuvante.

35. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque contiene una molécula inmunoestimuladora.

36. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque la composición inmunogénica contiene microcapsulas y/o un portador membranoso inmunopotenciador.

37. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque la composición inmunogénica contiene glóbulos rojos de la sangre (RBC), RBC fantasmas, o antígeno azul de la lengua.

38. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque uno o más cambios en las secuencias de aminoácidos alteran un sitio de glicosilación.
39. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus A de la influenza humana.
40. La composición de la reivindicación 39, caracterizado porque el virus A de la influenza humana es del subtipo H5.
41. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de la influenza aviar.
42. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque la asparagina en la posición 223 del aminoácido de la molécula HA altera la especificidad para los receptores del ácido siálico.
43. La composición de la reivindicación 33, caracterizado porque la molécula HA es parte de un virus recombinante o atenuado.
44. Una composición inmunogénica caracterizada porque comprende:
- a. Un virus recombinante de influenza que comprende una molécula de hemaglutinina (HA) del virus recombinante de la influenza H5, en donde dicha molécula H5HA recombinante:
 - i. Comprende uno o más cambios de secuencias de aminoácidos en comparación a la molécula HA que se encuentra en la naturaleza que comprende un aminoácido diferente a la asparagina en la posición de aminoácido correspondiente a la posición 223 en H5HA,
 - ii. Comprende el aminoácido asparagina en la posición de aminoácido correspondiente a la posición 223 en H5HA,
 - iii. Posee una reactividad aumentada con los antisueros obtenidos de un animal expuesto a un virus de influenza H5 o una vacuna contra la influenza H5 comparada con la molécula HA que se encuentra en la naturaleza, y
 - iv. No es una molécula A/HK/213/03 HA, y
 - b. Un vehículo.

45. La composición de la reivindicación 44, caracterizado porque uno o más cambios en las secuencias de aminoácidos alteran un sitio de glicosilación.
46. La composición de la reivindicación 44, caracterizado porque la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus A de la influenza humana.
47. La composición de la reivindicación 46, caracterizado porque el virus A de la influenza humana es del subtipo H5.
48. La composición de la reivindicación 44, caracterizado porque la molécula HA que se encuentra en la naturaleza es de un virus de la influenza aviar.
49. La composición de la reivindicación 44, caracterizado porque la asparagina en la posición 223 del aminoácido de la molécula de HA altera la especificidad para los receptores del ácido siálico.