

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 13-199477- -4	FECHA: 2014-10-08 14:32:51
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 8
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

Asunto: Radicación: 13-199477- -4
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 519
 Oficio: 12981
 Folios: 8

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/052476				
Fecha de Presentación Internacional	14/02/2012				

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:	Radicado N° 13-199477-00000-0000	22/Agosto/2013
Reivindicaciones:	Radicado N° 13-199477-00000-0000	22/Agosto/2013
Dibujos:	Radicado N° 13-199477-00000-0000	22/Agosto/2013
Prioridad:	US 61 444 071	17/Febrero/2011

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta 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

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por la solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las

cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudiarán las reivindicaciones 1 a 17 del capítulo reivindicatorio (Radicado N°. 13-199477-00000-0000).

Título de la solicitud: “PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCIÓN A ESCALA COMERCIAL DE PRRSV”

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proporcionar nuevos métodos para la producción a escala comercial de virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRS) que sean eficaces y económicos.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona métodos para la producción a escala comercial de virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRS).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/12, C12N 7/00

4. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 2 menciona la expresión “al menos” es relativo por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término concreto.

Las reivindicaciones 4-5, 17 mencionan el término: “aproximadamente”, el cual es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un rango concreto.

La reivindicación 1 no es clara puesto que se mencionan dos literales (c). Se sugiere a la solicitante realizar la corrección necesaria para aclarar las etapas del método. Además hace referencia a la siembra en un medio de cultivo, el cual es relativo, no especifica sus componentes, ni ingredientes, por lo tanto no permite distinguirlo del estado de la técnica. Se sugiere caracterizarlo estructuralmente.

La reivindicación 14 no es clara porque menciona cepas de PRRSV, las cuales no están definidas por sus características estructurales, el solicitante únicamente menciona el número de depósito, lo cual no permite definir ni limitar la invención puesto que no es una característica comparable o definida en el estado del arte. Estas cepas deben ser reclamadas por el número de la secuencia modificada y el número de depósito. Se sugiere definirlo por sus características estructurales. Además se evidencia que dichas cepas no poseen sus respectivos certificados de depósito.

La reivindicación 16 no es clara porque menciona una composición de PRRSV MLV, la cual no está caracterizada por sus características esenciales,; una composición vacunal debe definirse a partir de los elementos inmunógenos que la componen y la proporción de los mismos, los elementos inmunógenos se deben definir a partir de sus secuencias de aminoácidos e indicar el origen de los mismo, por otra parte hace referencia a “un adyuvante o soporte aceptable”, el cual es relativo, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Además se evidencia una falsa dependencia con el método de producción a escala comercial del virus (PRRSV) de las reivindicaciones 1-16. Dicha composición vacunal no tiene sustento con pruebas técnicas, las cuales sustenten ensayos de inmunización con dichas formulaciones.

El objeto de las reivindicaciones 1,15 y 17 no es claro puesto que se evidencia que dichas reivindicaciones son independientes y contienen el mismo proceso de producción a escala comercial del virus (PRRSV), únicamente es aceptable una reivindicación independiente por categoría inventiva. Por lo tanto si los procesos de las

reivindicaciones 15 y 17 son modalidades del definido en la reivindicación 1 deben presentarse como reivindicaciones dependientes.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona del oficio normalmente versada en la materia pueda ejecutarla. Se evidencia que el objeto de la solicitud es un método de producción a escala comercial del virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV). Si bien la solicitante menciona un método para producción a escala comercial del virus, no hay sustento para la composición vacunal elaborada a partir de dicho virus. Por otra parte se observa que las únicas cepas que tienen certificados de depósito con número de acceso son: ECACC 11012501 y ECACC 11012502.

5. 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 17 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 5989563	Viral agent associated with mystery swine disease	23/Noviembre/1999
D2	Brad M. Matanin, Yaowei Huang- Journal of Virological -Pág 127-135	Purification of the major envelop protein GP5 of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) from native virions	Enero/2008

El documento D1¹ divulga el método de producción a escala comercial del virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV). (Ejemplo 8)

El documento D2² divulga el cultivo y aislamiento del virus PRRSV y su respectiva preparación en células de cultivo, para su producción y generación de vacunas a partir de estos. (Pág. 128-130)

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel inventivo (Art 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para la producción a escala comercial de virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV), que comprende: a) al mismo tiempo, sembrar un medio de cultivo a gran escala con una línea de células de mamífero que es... ”* (Radicado N°. 13-199477-00000-0000).

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
método para la producción a escala comercial de virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV)	Producción a escala comercial de la vacuna (Ejemplo 8)	Cultivo y aislamiento del virus PRRSV (Pág. 130)
Sembrar un medio de cultivo a gran escala con una línea de células de mamífero que es permisiva a una infección por el PRRSV en un biorreactor e infestar dichas células de	Los virus fueron incubados dentro de células MA-104. (Ejemplo 1 (B))	Preparación de las reservas del virus PRRS en cultivo celular (Pág. 122)

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/description?CC=US&NR=5989563A&KC=A&FT=D&ND=&date=19991123&DB=&locale=en_EP

2 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166093407003321>

mamífero con un PRRSV		
Propagar el virus durante 5 a 7 días post- infección	El recipiente se llena con una cantidad apropiada de medio de crecimiento, se inoculó con células MA-104, se incubaron a aproximadamente 35 °C durante 4 a 7 días (Ejemplo 8)	No se menciona
Llevar a cabo una primera etapa de recolección separando el medio de dicho biorreactor y aislar del mismo el virus propagado	Sin efecto citopático ("CPE") se observó en el Número de prueba 1 en cualquiera de las líneas celulares evaluadas Ejemplo 1)	No se menciona
Reponer el medio en dicho biorreactor y propagar el virus durante 1 a 4 días	Los cultivos de producción se incuban a aproximadamente 35 ° C a aproximadamente 37 ° C durante 2 a 3 días después de la infección con el virus atenuado. (Ejemplo 8)	No se menciona
Llevar a cabo una segunda etapa de recolección separando el medio de dicho biorreactor y aislar del mismo el virus propagado	Número de prueba 2, sin embargo, pequeños grupos de células MA-104 comenzaron a hincharse y formar agujeros "débiles" en la monocapa alrededor de los bordes de la botella. (Ejemplo 1)	No se menciona
Reponer el medio en dicho biorreactor y propagar el virus durante 1 a 4 días	Los cultivos de producción se incuban a aproximadamente 35 ° C a aproximadamente 37 ° C durante 2 a 3 días después de la infección con el virus atenuado. (Ejemplo 8)	No se menciona
Llevar a cabo una tercera etapa de recolección separando el medio de dicho biorreactor y aislar del mismo el virus propagado.	El fluido se separó de la botella, y se pasa a una nueva botella de células MA-104 (de nuevo lámina de células 20-40%), y posteriormente aprobó una tercera vez. Esta aparente CPE se hizo más fuerte con cada paso. Paso 3 retuvo su virulencia (Ejemplo 1)	No se menciona

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el método de producción a escala comercial del virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y el procedimiento divulgado de D1 consiste en que la presente solicitud hace referencia a tiempos de 1 a 4 días de propagación del virus, en cambio el documento D1 menciona tiempos de 2 a 3 días.

No se evidencia un efecto técnico mejorado en el método de producción a escala del virus (PRRSV) y los tiempos de propagación mencionados en la presente solicitud con relación a los ya mencionados en el documento D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "Cómo identificar el número de etapas de recolección conocidas en el documento D1, con el fin de hacer más efectivo el método de producción a escala comercial del virus de síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV)".

Sin embargo, se conoce en el estado de la técnica que a partir del paso 3 el virus

retiene su virulencia, lo cual se encuentra ya divulgado en el documento D1. (Ejemplo 1).

Es conocido en el estado de la técnica el método de producción a escala de la vacuna (PRRSV), la figura 1 del documento D1 representa un diagrama de proceso esquemático para el uso en la producción de cantidades comerciales de cultivo de siembra del virus vivo modificado. También hace referencia al ejemplo 1 donde menciona la esterilización de todos los contenedores. La esterilización se lleva a cabo preferiblemente por irradiación, pero también puede realizarse térmicamente o químicamente. Los tipos de recipientes incluyen matraces de inóculo, por ejemplo, 75 a 150 ml, cinco matraces de un litro, recipientes de cultivo de rodillo, y aire de agitación vasos de biorreactores de acero. El paso P14 incluye la preparación de cultivos de expansión de las células huésped MA-104. Un stock de la línea celular MA-104, en el paso 58, se almacena en nitrógeno líquido y se utiliza para suministrar células huésped para el cultivo viral a través del paso 78. Menciona que las células MA-104 se cultivan en matraces que varían de aproximadamente 75 ml a 150 ml en volumen, y que contienen de 50 a 150 ml de medio. El medio MEM incluye preferiblemente mezclado con 10% bovino o suero de ternera fetal y aproximadamente 30 microgramos por ml de neomicina. Los frascos y medios estériles se inoculan preferiblemente con aproximadamente 1 ml de un paso previo MA-104 cultivo, y se incubaron desde aproximadamente 35°C a aproximadamente 37 ° C durante tres días para lograr el cese. La expansión de los cultivos de células se produce preferiblemente a partir de un matraz de 150 ml a aproximadamente 400-600 ml de medio de una relación de 1: 5 (volumen a volumen). Después de alrededor de 4-7 días de incubación a aproximadamente 35-37° C., estos 400-600 ml de medio se subcultivaron en un matraz de cinco litros lleno de medio de comunicación. Alternativamente, el inóculo puede ser aplicado en una proporción de 1: 3,4 a un cultivo de rodillo que tiene de aproximadamente 670-850 cm² de área de crecimiento y 150 ml de medio, que luego se subcultiva a otros recipientes de cultivo rodillo a una relación de aproximadamente 1: 9 a 1:11. Los subcultivos se incuban durante aproximadamente 4-7 días a aproximadamente 35-37°C. El paso P16 incluye la preparación de cultivos de producción de las células infectadas por virus MA-104. Los cultivos de expansión de paso P14 son típicamente expandidos adicionalmente a los vasos más grandes biorreactores de volumen en una relación de aproximadamente 1: 3 a 1: 5 (volumen a volumen). Los recipientes de producción pueden incluir, por ejemplo, los cinco matraces de un litro de los cultivos de expansión o 40 litros de acero inoxidable recipientes de cultivo equipado con un agitador de elevación de aire, control de temperatura y control de pH. El recipiente se llena con una cantidad apropiada de medio de crecimiento, se inoculó con células MA-104, se incubaron a aproximadamente 35°C durante 4 a 7 días, y se infectaron con el virus semilla del Ejemplo 1. Este virus tendrá preferiblemente un título de al menos aproximadamente 10⁵ TCID 50 por ml por CPE, y se añadió a los cultivos recipiente de producción en una proporción de al menos aproximadamente 0,1 a 10 ml a 100 ml de medios de comunicación. Los cultivos de producción se incuban a aproximadamente 35 ° C a aproximadamente 37 ° C durante 2 a 3 días después de la infección con el virus atenuado. El paso P18 incluye la cosecha de los cultivos de producción de la etapa P16 después de que el período de incubación después de la infección. El momento adecuado para la cosecha a gran el debe ser determinado por las observaciones del CPE, como se indica en un 10% los cambios macroscópicos (células redondeadas y la degradación capa celular) o 10% de cambio de pH. El cultivo de producción de la etapa P16 se cosecha bajo una campana de flujo laminar mediante el vertido en un recipiente estéril, o a través de un sistema de cosecha cerrado bajo presión positiva. El virus cosechado mayor se congela y se almacena a una temperatura de aproximadamente -40° C a aproximadamente -70° C. Las alícuotas se obtienen para las mediciones de control de calidad, como se requiere. Las muestras de cada cosecha mayor se prueban en tioglicolato y la caseína de soja digerir medios de comunicación, que se incuban a aproximadamente 36°C y 20°C, respectivamente, durante 14 días a cada temperatura. Este virus semilla se usa para generar cultivos posteriores si la prueba indica un título de al menos aproximadamente 10⁵ TCID 50 / ml por CPE. El material insatisfactorio se

esteriliza con 5% de hipoclorito de sodio durante 24 horas o en autoclave. Por otra parte el paso P20 incluye la estabilización y liofilización del virus congelado a granel obtenido en el paso P18. El virus congelado a granel se descongela, y preferentemente mezclado con un estabilizador farmacológicamente compatible, como un estabilizador de gelatina de sacarosa convencional, en una relación de aproximadamente tres partes de cultivo descongelado de siembra maestra a aproximadamente una parte de estabilizador. Solución salina fisiológica se puede añadir para ajustar la concentración de virus final. La mezcla se divide entonces en subvolúmenes de dosis de aproximadamente 0,28 ml de fluido de cada uno, con cada dosis incluyendo aproximadamente 0,20 ml de PRRS cultura por dosis a un título mínimo de $10^{4.9}$ TCID₅₀ por dosis. Es aquí se observa que la cantidad preferida de cultivo de producción estabilizada que resulta de pasos P16, P18, P20 y será suficiente para producir entre 150.000 y 500.000 dosis estabilizados. A modo de ejemplo, 25 dosis comprenderían aproximadamente 7,0 ml subvolumen. Estos subvolúmenes son plug congelado, preferiblemente, en nitrógeno líquido. La cámara de secado se lleva a cabo bajo vacío mientras se eleva la temperatura a un máximo de alrededor de 30°C, y el volumen secundario se mantiene durante un máximo de 18 horas para sublimar humedad en la muestra. El paso P22 incluye la monitorización continua del producto de vacuna que resulta de la etapa P20. Un contenedor de muestras finales o una serie de un solo lote de la vacuna del PRRS es el punto-comprobado para asegurar que el contenido de humedad cae por debajo del 5%. Publicaciones Seriadas con contenidos de humedad superiores a 4% o menos del 1% se pondrá a prueba en cuanto a potencia en intervalos de seis meses. Como medida de seguridad, conejillos de indias se les inyecta el equivalente en peso de 10 dosis de la vacuna, y se observaron más de 21 días en los signos adversos de la reacción clínica. (Ejemplo 8). Se evidencia que las etapas del documento D1 son las mismas etapas de la reivindicación 1. Además el documento D2 también menciona el cultivo y aislamiento del virus PRRSV y su respectiva preparación en células de cultivo, para su producción y generación de vacunas a partir de estos. (Pág. 128-130)

Por consiguiente una persona versada en la materia se vería motivada a implementar el método mencionado en el documento D1 e implementaría el cultivo e aislamiento del virus PRRSV del documento D2 y realizara las respectivas modificaciones que considera necesarias en los parámetros para producir a escala comercial el virus de síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV) dependiendo de la cantidad a escala comercial que se requiere producir del virus, con el fin de poder hacer uso de los beneficios de la producción a escala comercial del virus de síndrome reproductor y respiratorio porcino (PRRSV) sugeridas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1, de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Además la reivindicación 2 dependiente menciona una cuarta etapa de recolección, se evidencia en el documento D1 que en el paso 3 el virus retiene su virulencia (Ejemplo 1), por lo tanto también se considera obvia esta cuarta etapa.

Puesto que las reivindicaciones 3-14 no mencionan características inventivas adicionales que haga nuevo el procedimiento tampoco se pueden considerar inventivas.

La reivindicación 15 menciona un método de producción a escala comercial para la preparación de un PRRSV, el cual menciona las mismas etapas y características estructurales del método de la reivindicación 1, por lo tanto no se considera inventiva.

La reivindicación 17 menciona un método para la producción a escala comercial de virus del síndrome reproductor y respiratorio porcino el cual comprende las mismas etapas del método de la reivindicación 1, la diferencia radica en la implementación de un frasco rodante. Sin embargo como lo indica la solicitante en la descripción concluye que el proceso en el frasco rodante se realiza con éxito y es equivalente al proceso con el biorredactor (Párr. [0150]), por lo tanto no se evidencia un efecto técnico mejorado, con respecto al estado de la técnica.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5989563	1-15,17	Nivel inventivo
D2	Brad M. Matanin, Yaowei Huang- Journal of Virological Methods 147	1-15,17	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 del día siguiente 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.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

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 2014-10-14

Elaboró: Juanita Andrea Carvajal
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon