



TRIANA, URIBE & MICHELSEN

MINISTERIO DE COMERCIO INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-237334- -00002-0000

Fecha: 2015-07-03 15:44:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios 5

REFERENCIA : SOLICITUD DE REGISTRO DE LA PATENTE
**PLÁSMIDO QUE CODIFICA LA PROTEÍNA
RECOMBINANTE E DEL VIRUS DEL DENGUE
FUSIONADO A UNA SECUENCIA QUE CODIFICA
UN PÉPTIDO SEÑAL DE LA ACTIVADOR DEL
PLASMINÓGENO TISULAR HUMANO.**

EXPEDIENTE No. : 14-237334
CODIGO : 01-01-08

JUAN CARLOS URIBE RESTREPO mayor de edad, domiciliado en la ciudad de Bogotá D.C, República de Colombia, abogado titulado e identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de apoderado de **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**, sociedad constituida y existente de acuerdo con las leyes de Brasil, con domicilio en Rio de Janeiro, Brasil, por medio del presente escrito doy respuesta al oficio No. 3422, notificado por fijación en lista de fecha 7 de abril de 2015, para lo cual manifiesto y anexo lo siguiente:

1. De la solicitud de patente

- 1.1 El examinador define dentro de su escrito que el título no corresponde con el objeto de la solicitud debido a que el centro de la solicitud corresponde a un plásmido recombinante que codifica un serotipo viral de virus dengue fusionado a un péptido señal activador del plasminógeno de tejido humano. En ese sentido, en respuesta a tal requerimiento, presentamos a ustedes un nuevo título que subsana lo requerido, en reemplazo del inicialmente presentado. Por tanto, el nuevo título corresponde a:

**PLÁSMIDO QUE CODIFICA LA PROTEÍNA RECOMBINANTE E DEL
VIRUS DEL DENGUE FUSIONADO A UNA SECUENCIA QUE CODIFICA
UN PÉPTIDO SEÑAL DE LA ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TISULAR
HUMANO.**

- 1.2 Igualmente, el examinador define dentro de su escrito que las reivindicaciones 1 a 3 no son claras porque no caracterizan el plásmido de manera correcta en términos de su secuencia de ADN. Sobre esta apreciación, respetuosamente discrepamos con el examinador porque la proteína E que consiste en los dominios I, II y III están bien definidas en el arte. Efectivamente, el plásmido recombinante de la reivindicación 1 se caracteriza por el hecho que la proteína E que consiste en los dominios I, II y III de cada serotipo del dengue está fusionado a un péptido señal de t-PA. No obstante, para definir más claramente a lo que se refiere la presente invención, las reivindicaciones 2 y 4 fueron modificadas para definir estas características específicas de dichas reclamaciones. Es decir, la SEQ ID NO: 8 que codifica el péptido señal de t-PA se introducirá ahora en la reivindicación 2. Además, la cláusula 2 fue modificada para definir que las secuencias que codifican el único ectodominio de la proteína E (dominios I, II y III) o de dominio III de la proteína E, que fue clonado respecto a la secuencia de t-PA. Así las cosas, en respuesta presentamos a ese despacho un nuevo pliego reivindicatorio que corrige y define claramente el plásmido.



- 1.3 Por último, el examinador se refiere a que se debe presentar el Certificado de Depósito para el plásmido recombinante que codifica el ectodominio de proteína E. La Solicitante define que la presente descripción de la invención cumple con los artículos 28 y 29 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. En ese sentido, la Solicitante indica que el depósito de material biológico es una forma de satisfacer el requisito de suministro de una descripción. Sin embargo, este requisito ya se cumplió con la descripción escrita presentada, que define la invención reivindicada con suficiente detalle, de tal manera que un experto en la técnica podrá razonablemente reproducirla. Por lo tanto, un certificado de depósito no se hace necesario, dado que un experto en la técnica podrá reproducir la invención reivindicada a partir de la descripción entregada por escrito.
2. Examen de Patentabilidad
- 2.1 Ese despacho concluye que en materia de patentabilidad de la presente invención, los documentos **D1**: Raviprakash et al., 2009. Human Vaccines 5:8, 520-528; **D2**: Guirakhoo et al., 2004. Journal Of Virology, p. 4761-4775; **D3**: Dengue virus 2 isolate DENV-2/UMASSMedical/ BIDV2619/2008, complete genome; y, **D4**: Virology. 1988 Mar, 163 (1):93-103., afectan la patentabilidad de las cláusulas 1 a 4 respecto al nivel inventivo. Para tal efecto, presenta una tabla comparando la materia reivindicada.
- 2.2 Por su parte, el documento D1 - Raviprakash et al, 2009 Vacunas Humanos. 5: 8, 520 a 528, se refiere a avances en el desarrollo de vacuna contra el dengue.
- 2.3 Seguido, el documento D2, - Guirakhoo et al, 2004, Journal of Virology, P. 4.761-4.775, se refiere a la seguridad y eficacia de las formulaciones de vacunas quiméricas dengue-amarillo tetravalente del virus en primates no humanos.
- 2.4 El documento D3, - Dengue virus 2 isolate, se refiere a una secuencia aislada del virus del dengue.
- 2.5 Y por último, el documento D4, - Dengue virus 2 isolate, se refiere a un gen que codifica la glicoproteína no estructural de virus del dengue-2 que fue clonado, secuenciado y expresado en Escherichia coli.
- 2.6 En relación a estas anterioridades, el señor examinador inicialmente hace un paralelo entre la materia aquí reivindicada y los documentos D1 y D3 define que una persona experta en la técnica incluiría la SEQ ID No. 7 del documento D3 en el plásmido del documento D1 para llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo que, se considera obvia. En ese sentido, la solicitante afirma que D1 menciona estudios de la vacuna de ADN contra el dengue basados en el módulo de expresión con la prM y de longitud completa E. Sin embargo, el enfoque mencionado en D1 es diferente de nuestro enfoque con la vacuna de ADN y plásmidos PE1 y PE2. Para la presente invención no se utiliza el gen que codifica la proteína prM. Los documentos citados en D1, sugirieron que la proteína E del virus del dengue no podría ser expresada adecuadamente en ausencia de la proteína prM que actúa como una chaperonina. Los estudios según la presente invención, han demostrado lo contrario de las afirmativas de la anterioridad D1. De hecho, la presencia de la proteína prM a la expresión correcta del ectodominio de la proteína E (80% E



dominios de codificación de la proteína I, II y III, sin el resto hidrófobo C-terminal) no era necesaria para la inducción de la respuesta inmune protectora. Por lo tanto, basado en las enseñanzas de D1 no era obvio que la vacuna de ADN sería eficaz para mediar la expresión correcta del ectodominio de la proteína E y, como consecuencia, para generar una respuesta inmune protectora contra el Dengue. El documento D3 se refiere a la secuenciación completa del genoma de un virus del dengue 2. Sin embargo, según la presente invención, no se está reclamando protección para la secuencia que codifica la proteína E, sino que se está proponiendo un plásmido recombinante que contiene parte (ectodominio de la proteína de la cubierta E) de la secuencia de virus dengue fusionado a la secuencia de t-PA. Así las cosas y como ya se ha explicado anteriormente, el estado de la técnica en el momento de la solicitud de patente, no comprende ningún documento (incluyendo el documento D3) que muestre que el ectodominio de la proteína podría expresarse de forma aislada, es decir, sin la presencia de la proteína prM y fusionado con el péptido señal de t-PA que dirige la proteína recombinante en el medio extracelular. Por tanto, la combinación de los documentos D1 y D3 no habría sido posible para reproducir el objeto de la reivindicación 1 de la presente invención. De igual forma, el examinador se refiere a que las anterioridades D2 en combinación con D4, podría afectar la patentabilidad de la presente invención. Particularmente, el examinador define que una persona experta en la técnica incluiría la SEQ ID No. 6 del documento D4 en el plásmido del documento D2 para llegar al objeto de la reivindicación 1 de esta solicitud de patente, concluyendo, que se considera obvio. Este análisis es errado, toda vez que D2 se refiere a los virus YF/DEN quiméricos, de acuerdo con el texto que afirma:

En el Resumen de D2:

To construct chimeric YF/DEN viruses (ChimeriVax-DEN), the premembrane (prM) and envelope (E) genes of yellow fever (YF) 17D virus were replaced with those of each wild-type (WT) dengue (DEN) virus representing serotypes 1 to 4. ChimeriVax-DEN1-4 vaccine viruses were prepared by electroporation of Vero cells

Éste define que para construir el virus YF/DEN (ChimeriVax-DEN), LA premembrana (PRM) y el sobre del gen (E) de la fiebre amarilla (YF), el virus 17D fue sustituido por los de cada uno de los virus del dengue (DEN) de tipo salvaje (WT) que representa serotipos 1 a 4.

De igual forma, en la Página 4761 de D2 se define que uno de los enfoques más prometedores implica la quimerización de dos flavivirus para producir vacunas candidatas del dengue atenuadas. En este enfoque, el sobre (E) y premembrana (prM) genes de un flavivirus como la fiebre amarilla (YF) 17D virus, virus DEN2, o virus DEN4, se sustituyen con las de los candidatos vacuna contra el dengue (serotipos del virus DEN 1 a 4).

Ahora bien, la página 4762 de D2 se define que se ha utilizado el virus de la vacuna de virus YF 17D como vector para la construcción de YF/DEN1 a través de quimeras YF/DEN4 (ChimeriVax-DEN1-4) y evaluada su seguridad y la inmunogenicidad en ratones y monos (14-16).

Por su parte, D4 se refiere a la utilización de la secuencia que codifica la proteína NS1 no estructural del virus Dengue. No obstante las reivindicaciones 1 a 3 están dirigidas a un plásmido recombinante que codifica el ectodominio de la proteína de la envoltura E (que consiste en los dominios I, II y III, de cada serotipo del virus del

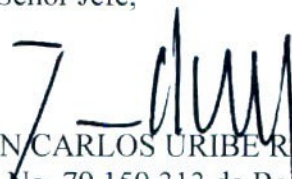


dengue) fusionado a un péptido señal del activador de plasminógeno de tejido humano (t-PA). Así las cosas, la combinación de los documentos D2 y D4 no es pertinente para el examen de la actividad inventiva de la presente invención.

- 2.7 Hay que destacar que no es obvio que el t-PA puede trabajar en cualquier tipo de construcción del plásmido inductor de la secreción de la proteína recombinante. Además, el uso de vacunas de ADN que contienen el gen NS1 del dengue no genera anticuerpos neutralizantes, ya que la proteína NS1, que es una proteína no estructural, no está presente en la partícula viral madura y, por tanto, los anticuerpos contra tal proteína NS1 no tienden a neutralizar las características en el sentido de que son capaces de impedir la entrada del virus en las células huésped. Por lo tanto, la protección generada por las vacunas de ADN que contienen el gen NS1 de virus del dengue en otros procesos durante la infección viral y no en su fase inicial, como en el caso de la proteína E. Por lo tanto, no era obvio que la construcción PE1 sería eficaz para generar una respuesta inmune protectora contra el dengue (t- PA fusionado a la secuencia que codifica el ectodominio de la proteína E).
- 2.8 En conclusión, no hay nada en los documentos referenciados por el señor examinador que sugiera los mismos elementos constitutivos de la presente invención. La técnica citada no reconoce el problema que se aborda en la presente invención, por lo que es posible afirmar que las cláusulas 1 a 4 deben considerarse novedosas y de altura inventiva. Por todo lo anterior, me permito solicitar sea de nuevo revisada la presente solicitud y verificar las diferencias aquí expuestas y en consecuencia sea concedida la presente en los términos y al tenor de las nuevas cláusulas del capítulo reivindicatorio aquí modificado.
3. Anexo
- 3.1 Nuevo capítulo reivindicatorio, por medio del cual se evidencian los ajustes realizados, conforme a los argumentos expuestos en la actual respuesta.
4. Petición

Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por este despacho y solicitamos se practique un nuevo examen de fondo conforme el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en consecuencia sea concedida la presente conforme el nuevo capítulo reivindicatorio anexo a la presente.

Del Señor Jefe,


JUAN CARLOS URIBE RESTREPO
C.C. No. 79.159.313 de Bogotá
T.P.A. 54.493 de Min. Justicia

REIVINDICACIONES

1. Plásmido recombinante que codifica el ectodominio del sobre de proteína E, que consiste en los dominios I, II y III a partir de cada serotipo viral de virus dengue fusionadas a un péptido señal del activador de plasminogeno de tejido humano (t-PA).

2. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la secuencia identificada como SEQ ID NO:6 que codifica solo el ectodominio del sobre de proteína E, que consiste en los dominios I, II y III de dicha proteína del genoma completo DENV2, cepa Nueva Guinea C (NGC), fusionado corriente abajo de la secuencia identificada como SEQ ID NO: 8, que codifica el péptido señal del activador de plasminógeno de tejido humano.

3. Plásmido recombinante que codifica el dominio III del sobre de proteína E a partir de cada serotipo del virus dengue, fusionadas a un péptido señal del activador de plasminogeno de tejido humano (t-PA).

4. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por la secuencia identificada como SEQ ID NO:7, que codifica sólo el dominio III del sobre de proteína E del genoma completo DENV2, cepa Nueva Guinea C (NGC), fusionado corriente abajo de la secuencia identificada como SEQ ID NO: 8, que codifica el péptido señal del activador de plasminógeno de tejido humano.