

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan F. Acosta
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Mauricio Ávila
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Alejandro Moure
Miguel F. Porras
Camila Vásquez
Catalina Amaya
Laura M. Escobar
Lorena Andrade
Sergio Arboleda
Catalina Jiménez
Daniela González
Maritza Sierra
Gina A. Arias
Guillermo Parra
Erika Jhiset Suárez
Liliana Galindo
Wilson J. Espindola
Juan Carlos Suárez
José Alejandro Vela
Salvatore Marcenaro
Elsa B. González
Francisco J. Tenjo
Jorge A. Calderón

Medellín
María C. Múnera
Eddie Manotas
Adrián Santamaría
Camilo A. Bernal
Daniela Lopera
Juliana Arroyave
Viviana A. Salamanca
Daniel R. Durango

Barranquilla
Gina de Echeona
Jose J. Dangond

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente N°. 10-074.488

Solicitud de Patente de Invención titulada: “VACUNAS Y COMPOSICIONES INMUNOGÉNICAS QUE CONTIENEN NUEVAS CEPAS DEL CIRCOVIRUS PORCINO”

Solicitante: ZOETIS W LLC

Nuestra Ref.: P2010/000094

RESPUESTA AL OFICIO No. 3721, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 015
DE FECHA 12 DE ABRIL DE 2016
(TERCER 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 adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 03 de octubre de 2014 junto con mi recurso de reposición en contra de la Resolución No. 49863, notificada por edicto desfijado el 26 de septiembre de 2014.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 1 a 4;
- se limita la composición de la nueva Reivindicación 1 (antigua Reivindicación 5) a una composición que comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con

las SEQ ID NO: 9 o 10 que codifica una proteína ORF2 de un circovirus patógeno tipo 2B;

- se especifica que la proteína codificada corresponde a una proteína ORF2 de circovirus porcino tipo 2B en las Reivindicaciones 5 y 9 (antiguas Reivindicaciones 9 y 13, respectivamente);
- las dependencias de las demás reivindicaciones fueron modificadas de acuerdo con los cambios anteriormente mencionados.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas cumplen 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 inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora objeta la claridad de las reivindicaciones por los siguientes motivos:

- las Reivindicaciones 1 a 8 no son claras porque no proporcionan todas las características esenciales de una composición, como son la estructura de todos los componentes y sus proporciones;
- las Reivindicaciones 1 a 16 no están debidamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo, ya que éste divulga la inmunización de cerdos con un virus PCV2 tipo B2, mas no hay divulgación del diseño y ensayo de composiciones útiles para inmunizar cerdos que comprendan las secuencias, y mucho menos composiciones que comprendan más de un serotipo del virus.

b- i) En primer lugar, me permito resaltar que la presente invención actualmente está dirigida a una composición inmunogénica caracterizada porque comprende por lo menos una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una cantidad inmunogénicamente activa de proteína ORF2 de un circovirus patógeno tipo 2B, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde la proteína ORF2 es codificada por la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 9 o 10.

ii) Así las cosas, y teniendo clara la materia limitada, me permito aclarar que la composición se encuentra completamente definida por sus características esenciales, a saber: una molécula de ácido nucleico, bien sea SEQ ID NO: 9 o 10, que codifica la proteína ORF2 de un circovirus patógeno tipo 2B. En este sentido, las características esenciales de la presente invención han sido debidamente especificadas y son perfectamente claras para la persona

medianamente versada en la materia, pues los excipientes y/o cantidades de los ingredientes de cada uno de éstos está enmarcado dentro del concepto inventivo. No obstante, y con el ánimo de facilitar el trámite, me permito además llamar la atención de la Examinadora sobre la expresión “*que codifica una cantidad inmunogénicamente activa*”. Así las cosas, la composición se limita de acuerdo a las necesidades del cerdo que esté en necesidad de ésta, y no es una cantidad que puede variar indefinidamente.

Adicionalmente, y sin perjuicio de lo anterior, me permito resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar la totalidad de un concepto inventivo, sin importar la amplitud de éste. Es decir, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para proteger la totalidad del invento desarrollado, que en el presente caso corresponde a una composición novedosa e inventiva para proteger cerdos de una infección patógena PCV2, y no existe la necesidad, ni mucho menos la obligación de adicionar características no esenciales, como los excipientes a utilizar y todas las características los mismos. En el presente caso, es claro para la persona medianamente versada en la materia qué tipo de excipientes y cantidades pueden utilizarse en la composición reclamada, por lo que especificar estos elementos correspondería a una característica no esencial del invento, además de una limitación injusta y arbitraria. Así, debe entenderse que las limitaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio explicadas con anterioridad corresponden a un esfuerzo para facilitar el trámite de la presente invención, más no a una efectiva falta de claridad.

Aunado a lo anterior, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las diferentes secciones del Capítulo Descriptivo que divulgan la invención de forma suficiente para que la persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla sin experimentación adicional innecesaria. A saber:

- una composición que comprende una vacuna de ADN de PCV2B (página 32, líneas 7 a 9; página 33, líneas 10 y 11);
- las secuencias de nucleótidos del gen de la cápside inmunogénica (ORF2) de estas cepas (página 34, líneas 1 a 4);
- las secuencias de aminoácidos para la cápside en el circovirus porcino (página 34, líneas 22 y 23);
- enseñanzas de cómo preparar composiciones inmunogénicas que comprenden este tipo de virus o subunidades de los mismos (páginas 20, 21 y desde la línea 5 de la página 35 hasta la línea 26 de la página 42).

iii) Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue limitado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora, cumpliendo con los requisitos de claridad establecidos en la Decisión 486, y a la luz del Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía de la SIC, permitiendo a la persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente el alcance de la materia reclamada.

3. a- La Examinadora señala que la presente invención carece de nivel inventivo a la luz de la patente US2005/238662 (D1) y el artículo “*Characterization of a New Disease Syndrome Associated with Porcine Circovirus Type 2 in Previously Vaccinated Herds*”¹. La Examinadora argumenta que D1 es el arte previo más cercano a la invención en tanto la anterioridad divulga una composiciones de vacuna que comprenden un circovirus tipo B con SEQ ID NO: 15, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, D1 divulga las secuencias de péptidos SEQ ID NO: 24 y 25, codificadas por la SEQ ID NO: 15, composiciones de los mismos, vectores que contienen la secuencia y células que comprenden dicho vector. D1 también divulga la posibilidad de agregar un PCV tipo A a la composición. La Examinadora, además, explica que la diferencia entre la invención y D1 recae en las secuencias comprendidas en las composiciones inmunogénicas porque la SEQ ID NO: 15 de D1 comparte un 93.32% y 99.26% de identidad frente a las SEQ ID NO: 1 y 2 de la invención, respectivamente.

Asegura que no es posible establecer un efecto técnico asociado a la selección de un PCV tipo 2B con las SEQ ID NO: 1 o 2 ya que los ejemplos de la invención no son claros en indicar las características estructurales de las cepas con las que se realizó la vacunación. Así las cosas, el problema técnico que pretende resolver es: “¿cómo obtener composiciones inmunogénicas que alternativas a las divulgadas en el documento D1 para la protección de cerdos a la infección con dichos virus?”

No obstante, D3 divulga el uso de PCV tipo 2, específicamente cepas PCV2b como AF055393 y AF055394 que presentan identidades superiores al 99% con las de la invención, de acuerdo con la siguiente tabla comparativa:

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: SEQIDN01	100.00	99.83	99.72	99.65
2: SEQIDN02	99.83	100.00	99.65	99.58
3: AF055393	99.72	99.65	100.00	99.77
4: AF055394.1	99.65	99.58	99.77	100.00

¹ A. G. Cino-Ozuna et al., “Characterization of a New Disease Syndrome Associated with Porcine Circovirus Type 2 in Previously Vaccinated Herds,” *Journal of Clinical Microbiology* 49, no. 5 (May 1, 2011): 2012–16, doi:10.1128/JCM.02543-10.

Concluye así la Examinadora que la persona medianamente versada en la materia incluiría las cepas de PCV tipo 2B divulgadas en D3 en la composición de D1, llegando así a la invención reclamada.

b- i) En primer lugar, me permito señalar nuevamente que la presente invención corresponde a una composición inmunogénica caracterizada porque comprende por lo menos una molécula de ácido nucleico aislada que codifica una cantidad inmunogénicamente activa de proteína ORF2 de un circovirus patógeno tipo 2B, y un adyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde la proteína ORF2 es codificada por la secuencia de nucleótidos de las SEQ ID NO: 9 o 10.

ii) Tal y como lo mencioné en mi recurso de reposición, D1 describe un gen de ORF2 (SEQ ID NO: 25) y una proteína de ORF2 (SEQ ID NO: 26), que son diferentes de las de la invención reivindicada. Además, cuando se compararon los genes ORF2 y proteínas de las cepas AF055393 y AF055394 de D3 con las reivindicadas se encuentra que éstas son diferentes. Por ejemplo, las proteínas ORF2 de AF055393 y AF055394 tienen 99,6 y 98,7% de identidad, respectivamente, con cada una de SEQ ID NOs: 3 y 4. La proteína ORF2 es la proteína inmunogénica principal de PCV2 y por lo tanto ha sido el foco de desarrollo de vacunas PCV2 hasta la fecha. Considero que la persona medianamente versada en la materia no habría sido capaz de saber si los pequeños cambios en la secuencia de la proteína ORF2 iban a afectar a la inmunidad conferida.

En el momento de la invención (diciembre de 2007), se conocían dos genotipos distintos de PCV2 - PCV2a y PCV2b. Así las cosas, me permito señalar que, en el año 2007, una persona medianamente versada en la materia que leyera D1 y D3 no vería nada en estas referencias que les motivaría aislar una nueva cepa PCV2b patógena y desarrollar una vacuna basada en este aislado, especialmente partiendo del hecho que la persona versada ya estaba en posesión de gran eficacia vacunas comerciales a base de PCV2a. Esto es particularmente cierto cuando las vacunas existentes mostraron un alto nivel de eficacia frente a otras cepas PCV, incluyendo PCV2b.

A pesar que la presente invención fue publicada después de diciembre de 2007, un artículo de Joaquim Segales en 2014 “*Best practice and future challenges for vaccination against porcine*

*circovirus type 2*² (adjunta como Anexo 1 para su inmediata referencia) ofrece una revisión concisa de las vacunas PCV2 que se estaban utilizando para el año 2007. Véase, por ejemplo, la Tabla 2 de este artículo, en donde se indica que estas vacunas se basan en PCV2a. Para el 2007, todos los productos de vacunas basadas en PCV2a en el mercado mostraron una eficacia notable contra las cepas de PCV2, incluso contra PCV2b, con una reducción drástica de las enfermedades asociadas al PCV2 y la mortalidad. Estas vacunas reducen significativamente la prevalencia de la enfermedad asociada a PCV2, la gravedad clínica y además disminuyen las tasas de mortalidad y de sacrificio en los rebaños infectados. La eficacia de las vacunas basadas en PCV2a para el año 2007 se resume por J. Segales en su artículo de revisión de 2015, donde afirma que en un estudio de campo comparativo utilizando tres vacunas PCV2 diferentes:

"(...) no hubo diferencia significativa en la eficacia entre ellos. De hecho, un estudio de meta-análisis de 66 ensayos de campo publicados realizados en las granjas afectadas clínicamente encontró un efecto positivo de todas las vacunas de PCV2 en la productividad medida como aumento de ADWG (10-40 g/día en cerdos vacunados en comparación con los controles no vacunados) y reducción en las tasas de mortalidad. En este estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre las vacunas PCV2 comerciales ensayadas".

Sección "Vaccination of piglets" segunda columna (Mi traducción)

Adicionalmente, resulta importante tener en cuenta que en 2014, J. Segales sólo sugiere que los fabricantes de vacunas "*deben considerar los productos de concesión de licencias en base a PCV2b*" – Sección "Five-year review", columna derecha-, ya que los limitados datos existentes se sugiere que las vacunas PCV2b podrían ser aún más eficientes para contrarrestar la actualidad los virus circulantes.

Así las cosas, considero que la motivación para preparar composiciones que comprenden el gen específico PCV2b ORF2 o proteína reclamadas (codificada por las cepas FD07 y FDJE) proviene de los ejemplos de la invención, lo que demuestra que la cepa PCV2b denominada FD07 y otra nueva cepa PCV2b aislada de una cerdo en la granja (denominada como FDJE) fueron altamente virulentos y eran diferentes de otros de tipo de cepas 2b identificadas en otros estudios de campo y de aquellos previamente identificados por otros.

En cuanto a un efecto farmacológico de estos nuevos aislados de circovirus porcino, mediante la comparación de los datos en la Tabla 4B con los divulgados en la Tabla 4C, los resultados en el

² Joaquim Segalés, "Best Practice and Future Challenges for Vaccination against Porcine Circovirus Type 2," *Expert Review of Vaccines* 14, no. 3 (March 4, 2015): 473–87, doi:10.1586/14760584.2015.983084.

Ejemplo sugieren que los problemas ambientales son significativamente implicados en la mejora de las puntuaciones de depleción linfóide anormales. Específicamente, estos datos parecen sugerir que los animales vacunados que habían sido ambientalmente expuestos por estos nuevos aislados del circovirus porcino tenían mejores valores de vaciado de linfoides para algunos tejidos linfoides (por ejemplo, ilíaco y los ganglios linfáticos traqueobronquiales) que los animales vacunados que no habían sido ambientalmente expuestos por estos circovirus. Tales resultados en el ejemplo sugieren el efecto inmunogénico de las cepas FD07 y FDJE. Como se ha indicado en la página 9, líneas 20 a 27, la administración de la vacuna o composiciones inmunogénicas de la invención a un cerdo da como resultado mejora de uno o más síntomas clínicos incluyendo, entre otras cosas, la reducción de lesiones microscópicas en uno o más tejidos linfoides o no linfoides de los cerdos expuestos a una forma virulenta de un circovirus porcino tipo 2B.

La eficacia de las composiciones inmunogénicas reivindicadas ha sido confirmado por Beach *et al.* “*Novel chimeric porcine circovirus (PCV) with the capsid gene of the emerging PCV2b subtype cloned in the genomic backbone of the non-pathogenic PCV1 is attenuated in vivo and induces protective and cross-protective immunity against PCV2b and PCV2a subtypes in pigs*”³ (adjunto para su inmediata referencia como Anexo 2). En este sentido, me permito además recalcar que Stephen Q. Wu, coautor del artículo de Beach *et al.*, y demuestran que un circovirus porcino atenuado que codifica el gen ORF2 de este NMB aislado induce inmunidad protectora y protección cruzada contra los subtipos PCV2B y PCV2A en cerdos.

Además, el artículo de Opriessnig *et al.* “*A PCV2 vaccine based on genotype 2b is more effective than a 2a-based vaccine to protect against PCV2b or combined PCV2a/2b viremia in pigs with concurrent PCV2, PRRSV and PPV infection*”⁴ (adjunto para su inmediata referencia como Anexo 3) es compatible con el artículo que las composiciones inmunogénicas PCV2b reivindicados son más eficientes que una vacuna basada en PCV2a para contrarrestar los virus actualmente circulante.

En este punto vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes 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

³ Nathan M. Beach *et al.*, “Novel Chimeric Porcine Circovirus (PCV) with the Capsid Gene of the Emerging PCV2b Subtype Cloned in the Genomic Backbone of the Non-Pathogenic PCV1 Is Attenuated in Vivo and Induces Protective and Cross-Protective Immunity against PCV2b and PCV2a Subtypes in Pigs,” *Vaccine* 29, no. 2 (December 2010): 221–32, doi:10.1016/j.vaccine.2010.10.050.

⁴ Tanja Opriessnig *et al.*, “A PCV2 Vaccine Based on Genotype 2b Is More Effective than a 2a-Based Vaccine to Protect against PCV2b or Combined PCV2a/2b Viremia in Pigs with Concurrent PCV2, PRRSV and PPV Infection,” *Vaccine* 31, no. 3 (January 2013): 487–94, doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.030.

cuando presentan un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo⁵.

De acuerdo con estos lineamientos, la SIC habrá de reconocer que ninguno de los efectos logrados con las composiciones de la presente invención podrían haber sido deducidos a partir del estado de la técnica, no solo porque D1 y D3 no enseñaban la existencia de las cepas PCV2B cuyo genoma comprende la secuencia de nucleótidos SEQ ID Nos: 9 y/o 10, sino porque las cepas reportadas en D1 y D3 no **inducen inmunidad protectora ni evidencian protección cruzada contra los subtipos PCV2B y PCV2A en cerdos**. Así, no solo las características estructurales de la composición son inesperadas, sino también el efecto técnico logrado por las mismas, lo que es una clara evidencia de nivel inventivo.

Así, resulta notable que en el momento de la realización del Examen de fondo, la Examinadora no se rigió por lo estipulado en la Guía de la SIC en cuanto la evaluación de nivel inventivo, ya que este debe basarse únicamente en si existen sugerencias explícitas y suficientes en el arte previo para lograr desarrollar de manera obvia los anticuerpos aquí reclamados, las cuales, como se demostró anteriormente, no existen.

De aceptar el estándar de nivel inventivo de la Examinadora, donde supuestamente el desarrollo de las composiciones aquí reclamadas es obvio, equivaldría a desdibujar el objetivo principal del sistema de patentes, que es precisamente fomentar la investigación y desarrollo de mejoras incrementales. Nada se inventa de la nada. Necesariamente, la tecnología avanza en pasos discretos constituida por mejoras concretas a lo que se conoce. El sistema de patentes recompensa al inventor que proporciona una solución que no resultaría previsible a partir del estado de la técnica. Lo anterior además quiere decir que el resultado inventivo no podría ser desarrollado sin algún grado de experimentación o que presente resultados inesperados.

En este sentido, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que la divulgación del arte previo utilizada para desvirtuar la patentabilidad de una invención, debe ser lo suficientemente detallada para que una persona medianamente versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención sin acudir a experimentación adicional alguna⁶. Evidentemente, la Examinadora simplemente buscó algunas palabras clave en D1 y D3 relacionadas con las de la presente invención de la Reivindicación 1, sin explicar de manera coherente, motivada y detallada los argumentos en contra del nivel inventivo.

⁵ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 10.8.1 (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

⁶ 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>)

En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, ni la actividad de los anticuerpos de la invención ni su estructura habrían podido ser dilucidados ni mucho menos previstos a partir de la información aportada por D1 y D3. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar las composiciones aquí reclamadas, ni mucho menos con la expectativa de que tuvieran los efectos sorprendentes e inesperados mencionados anteriormente.

4. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un cuarto examen de fondo, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho 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;
- Comprobante de pago correspondiente a 2 reivindicaciones adicionales;
- Comprobante de pago correspondiente la tasa de examen;
- Anexo 1 - Joaquim Segalés, “Best Practice and Future Challenges for Vaccination against Porcine Circovirus Type 2,” *Expert Review of Vaccines* 14, no. 3 (March 4, 2015): 473–87, doi:10.1586/14760584.2015.983084;
- Anexo 2 - Nathan M. Beach et al., “Novel Chimeric Porcine Circovirus (PCV) with the Capsid Gene of the Emerging PCV2b Subtype Cloned in the Genomic Backbone of the Non-Pathogenic PCV1 Is Attenuated in Vivo and Induces Protective and Cross-Protective Immunity against PCV2b and PCV2a Subtypes in Pigs,” *Vaccine* 29, no. 2 (December 2010): 221–32, doi:10.1016/j.vaccine.2010.10.050;

- Anexo 3 - Tanja Opriessnig et al., “A PCV2 Vaccine Based on Genotype 2b Is More Effective than a 2a-Based Vaccine to Protect against PCV2b or Combined PCV2a/2b Viremia in Pigs with Concurrent PCV2, PRRSV and PPV Infection,” *Vaccine* 31, no. 3 (January 2013): 487–94, doi:10.1016/j.vaccine.2012.11.030