

P-16132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2018/0011355**
Solicitud de patente a nombre de **TAKEDA VACCINES, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad TAKEDA VACCINES, INC., domiciliada en Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **12297** notificado electrónicamente el 30 de septiembre de 2020, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual se solicitó prórroga de manera oportuna, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las Reivindicaciones

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de siete (7) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se incluyó la nueva reivindicación 7.
- 1.2** Se modificó la antigua reivindicación 1 con el propósito de eliminar el término “*a/ menos*”.
- 1.3** No se incluye el término “*opcionalmente*”. La característica opcional dada por dicho término fue incluida en la nueva reivindicación 7.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Adicionalmente, teniendo en cuenta que el solicitante podrá pedir máximo en dos oportunidades la realización de un nuevo estudio de patentabilidad (Artículo 10, numeral 1.2.2.5.1 ítem d) de la **Resolución 59669 de 2020**), se adjunta recibo por concepto de pago de nuevo examen de patentabilidad.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número de reivindicaciones que el cubierto por la tasa de solicitud de patente, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad y concisión de las reivindicaciones

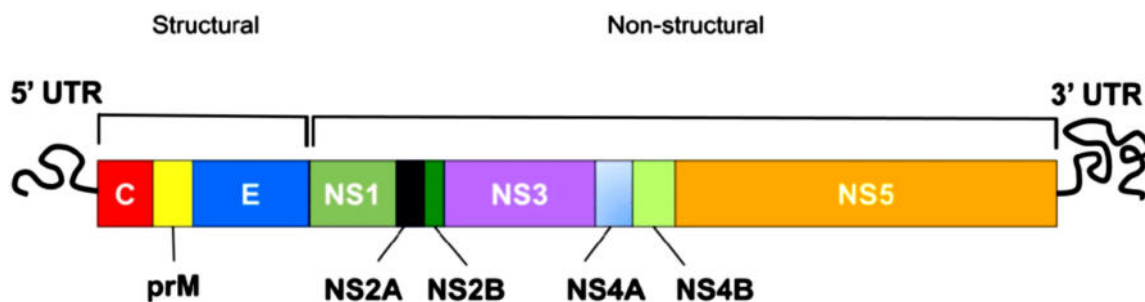
El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

3.1 El examinador ha señalado que “[l]a reivindicación 1 no es clara ya que se refiere a una composición farmacéutica cuyos principios activos son cuatro serotipos de dengue y quimeras de estos que contienen mutaciones referidas por sus posiciones y los aminoácidos sustituyentes, no obstante, dichas modificaciones no se relacionan en la reivindicación con una estructura de aminoácidos de referencia (SEQ ID NO) para cada una de las proteínas modificadas. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes y, por lo tanto, deben referir de manera explícita la estructura de referencia de las proteínas modificadas mediante sus secuencias de aminoácidos”. En dicho respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta su desacuerdo, ya que modificar la

reivindicación 1 de acuerdo con la sugerencia del examinador constituiría una limitación injustificada al alcance de la protección y no proporcionaría claridad adicional, ya que las reivindicaciones actualmente en estudio son completamente claras para la persona versada a quien la solicitud está dirigida.

Cualquier persona con conocimientos sobre el virus del dengue estaría familiarizada con la amplia divulgación de las secuencias particulares de los serotipos conocidos y podría comprender el alcance de la protección sin la inclusión de la secuencia específica en la reivindicación.

El genoma del virus del dengue (DENV) ha sido completamente dilucidado y es parte del conocimiento común en el campo técnico. Las diferentes proteínas estructurales y proteínas no estructurales, así como sus funciones y tamaños, eran bien conocidas como por ejemplo, es evidente en el libro de texto "*Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*", Editors Gubler *et al.*, 2014 (adjunto al presente memorial). Por tanto, cualquier persona experta en la técnica con este virus sería capaz de entender a qué proteína se refiere el solicitante cuando menciona, por ejemplo, NS1 o prM-E y sabría identificar la posición de aminoácidos específica en estas proteínas. Para una mejor comprensión, el genoma de DENV se muestra en el diagrama esquemático a continuación.



Con base en lo anterior, la referencia a dichas proteínas debería ser clara para cualquier persona con conocimientos ordinarios en la técnica.

Además, no sólo se conoce completamente el genoma del DENV, sino que también las cepas de los virus del dengue, como se hace referencia en las reivindicaciones, se han caracterizado completamente y forman parte del conocimiento común en la técnica. En particular, las cepas utilizadas para construir las quimeras ya fueron aisladas entre 1964 y 1976. Estas cepas están depositadas y disponibles para el experto. Por ejemplo, se puede obtener

fácilmente las cepas del CDC. Por lo tanto, no hay necesidad de revelar las secuencias específicas que caracterizan estas cepas para que una persona con conocimientos ordinarios en la técnica comprenda y reproduzca el ensayo.

En consecuencia, el experto en la materia no necesita la información de secuencia. Por el contrario, la referencia a las cepas y posiciones del virus del dengue en las diferentes proteínas es suficiente para que el experto en la materia pueda identificar las mutaciones en los constructos reivindicados.

En conclusión, revelar las secuencias completas del virus atenuado de la vacuna no sólo es innecesario sino que también sería una limitación adicional al alcance ya limitado de las reivindicaciones. No obstante, si el alcance de la protección se limita de alguna manera a las secuencias específicas de cada uno de los virus atenuados, un tercero podría inducir una mutación adicional en cualquiera de los más de 10.000 nucleótidos del genoma y eludir la protección conferida.

Dado lo anterior, y contrario a la opinión del examinador, proporcionar las secuencias exactas no mejoraría la claridad de la reivindicación, pero limitaría significativamente su alcance. En este sentido, proporcionar detalles adicionales limitaría indebidamente la protección de la patente y restringiría injustificadamente el alcance de la protección.

De este modo, respetuosamente se solicita que la objeción en cuestión sea retirada.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye siete (7) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con el oficio que se contesta, una vez consultadas las fuentes de información accedidas por la Oficina de Patentes, no se encontraron documentos que anticipen el objeto de la solicitud, tal y como se encuentra reivindicado. Por lo tanto, se entiende que la presente invención es tanto novedosa como inventiva en relación con la técnica anterior.

En este sentido, teniendo en cuenta que las objeciones de claridad se han superado de acuerdo con las modificaciones/argumentos señalados en los ítems anteriores de este memorial y que una restricción adicional de la materia sería una limitación indebida, respetuosamente se solicita a su Despacho otorgar la presente solicitud de patente, o si se considera que todavía hay razones para seguir objetando esta invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos en contra de dichas objeciones.

5. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La presente solicitud es clara, concisa y está debidamente soportada en la descripción, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486; y
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese Despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

6. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por siete (7) reivindicaciones.
- Comprobante de pago correspondiente a tasa por modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago correspondiente a nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del libro "*Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*", Editors Gubler et al., 2014.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una formulación de vacuna tetravalente que incluye los cuatro serotipos del virus del dengue, incluyendo un virus de dengue-2 atenuado, vivo, y quimeras de dengue-2/1, dengue-2/3 y dengue-2/4;

en donde el virus del dengue-2 está en la forma de la variante DEN-2 PDK-53 derivada de DENV-2 16681 con una mutación triple en NS1-53, en 5'-NC-57 y en NS3-250 de modo que la posición del aminoácido 250 de la proteína NS3 contiene un residuo de valina; en donde el virus del dengue-2 tiene dos mutaciones adicionales tales que la posición de aminoácido 52 de la proteína prM contiene un residuo de ácido glutámico y la posición de aminoácido 412 de la proteína NS5 contiene un residuo de valina;

en donde la quimera de dengue-2/1 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2379) de dicho genoma DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E de DEN-1 16007 de tipo natural, y en donde dicha quimera de dengue-2/1 tiene dos mutaciones adicionales tales que la posición de aminoácido 116 de la proteína NS2A contiene un residuo de leucina y la posición de aminoácido 92 de la proteína NS2B contiene un residuo de ácido aspártico;

en donde la quimera de dengue-2/3 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2373) de dicho genoma DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E del DEN-3 16562 de tipo natural, y en donde dicha quimera de dengue-2/3 tiene una mutación adicional en dicho gen prM-E correspondiente del DEN-3 16562 de tipo natural tal que la posición de aminoácido 223 de la proteína E contiene un residuo de serina, y

en donde la quimera de dengue-2/4 tiene dicho genoma DEN-2 PDK-53 como columna vertebral viral y tiene el gen prM-E (nt-457 a -2379) de dicho DEN-2 PDK-53 reemplazado con el correspondiente gen prM-E de DEN-4 1036 de tipo natural, y en donde dicha quimera de dengue-2/4 tiene dos mutaciones adicionales tales que la posición de aminoácido 66 de la proteína NS2A contiene un residuo de glicina y la posición de aminoácido 21 de la proteína NS4A contiene un residuo de valina y en donde la quimera de dengue-2/4 es un genotipo mixto con respecto a la posición de aminoácido 99 de la proteína NS2A que contiene una arginina o un residuo de lisina; y

en donde

la quimera de dengue-2/1 tiene una concentración de $1,0 \times 10^3$ a 5×10^5 PFU;

el serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo tiene una concentración de $1,0 \times 10^3$ a 5×10^5 PFU;

la quimera de dengue-2/3 tiene una concentración de $5,0 \times 10^3$ a 5×10^5 PFU;

la quimera de dengue-2/4 tiene una concentración de $1,0 \times 10^4$ a 5×10^6 PFU; y

la concentración del serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, en la composición es la mitad de una unidad logarítmica formadora de placa (PFU) menor que la log PFU de más de uno de los otros serotipos del virus del dengue o más,

la concentración de la quimera de dengue-2/3 es la mitad de un log mayor en términos de PFU que el serotipo del virus de dengue-2 en la formulación de vacuna tetravalente o más.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de la quimera de dengue-2/1, al serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, a la quimera de dengue-2/3, a la quimera de dengue-2/4 es 4:4:5:5 unidades logarítmicas formadoras de placa (PFU).
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la relación de la quimera de dengue-2/1, al serotipo del virus de dengue-2 atenuado, vivo, a la quimera de dengue-2/3, a la quimera de dengue-2/4 es 5:4:5:5 log PFU.
4. La composición farmacéutica de acuerdo la reivindicación 1 que comprende $2,5 \times 10^4$ PFU del dengue-2/1, $6,3 \times 10^3$ PFU del dengue-2 atenuado, vivo, $3,2 \times 10^4$ PFU de la quimera de dengue-2/3 y $4,0 \times 10^5$ PFU de la quimera de dengue-2/4.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende además un amortiguador estabilizante para reducir la degradación de los virus del dengue.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el

amortiguador estabilizante comprende trehalosa y albúmina.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el amortiguador estabilizante comprende poloxámero 407.

Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever

2nd Edition

Edited by

Duane J. Gubler

Eng Eong Ooi

Subhash Vasudevan

Jeremy Farrar



CABI is a trading name of CAB International

CABI
Nosworthy Way
Wallingford
Oxfordshire OX10 8DE
UK

Tel: +44 (0)1491 832111
Fax: +44 (0)1491 833508
E-mail: info@cabi.org
Website: www.cabi.org

CABI
745 Atlantic Avenue
8th Floor
Boston, MA 02111
USA

Tel: +1 (617)682-9015
E-mail: cabi-nao@cabi.org

© CAB International 2014. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or by any means, electronically, mechanically, by photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owners.

A catalogue record for this book is available from the British Library, London, UK.

The Library of Congress has cataloged the hardcover edition as follows:

Dengue and dengue hemorrhagic fever / edited by Professor Duane J. Gubler, Associate Professor Eng Eong Ooi, Professor Subhash Vasudevan, Professor Jeremy Farrar. -- 2nd edition.

p. : cm.

Includes bibliographical references and index.

ISBN 978-1-84593-964-9

I. Gubler, D. J., editor of compilation. II. Ooi, Eng Eong, editor of compilation. III. Vasudevan, Subhash, editor of compilation. IV. Farrar, Jeremy, editor of compilation. V. C.A.B. International, issuing body.
[DNLM: 1. Dengue. 2. Dengue Hemorrhagic Fever. WC 528]

RC137

616.9'1852--dc23

2013042145

ISBN-13: 978 1 78639 538 2 (PB)

Commissioning editor: Rachel Cutts
Editorial assistant: Emma McCann
Production editors: Simon Hill and Tracy Head

Typeset by SPI, Pondicherry, India.

Printed and bound in the USA by Integrated Books International, Dulles, Virginia.

First printed in hardback in 2014. Transferred to POB paperback in 2019.

Table 16.1. DENV proteins, their main functions, features and sizes.

Name	Function	Features	Length (aa)
C	Nucleocapsid protein.	Highly basic, contains bipartite NLS that targets the protein to the nucleus. Binds RNA genome. NMR structure solved and is considered a drug target.	114
prM	Precursor membrane protein is a glycoprotein. Protects E protein from low pH induced re-arrangement and premature fusion during intracellular life cycle of the virus.	Cleaved by furin in the Golgi to form mature M protein prior to virus release. Structure of prM has been solved and biochemical evidence showed that prM remains associated with virion until the virus leaves the cell by exocytosis.	166
E	Envelope glycoprotein (90 dimers). Required for receptor-mediated endocytosis, antibody induction, membrane fusion.	Dimerizes either with prM in the immature virus or with a second E molecule in the mature virus. Contains putative receptor binding site in the ectodomain that consists of domains I, II, III connected to transmembrane helices via a hydrophobic stem region. The E protein is a potential drug or antibody target. 3D structures and high resolution cryoEM structures available.	495
NS1	NS1 is located in the ER lumen and is cleaved at the E/NS1 junction host signal peptidase and at the NS1/2A junction by an as yet unknown host protease. Required for viral RNA replication and plays an important role in immunopathogenesis of dengue.	Multiple oligomeric states; is glycosylated and is secreted as a hexamer. Hexameric structure has been solved by Muller <i>et al.</i> (2012).	352
NS2A	NS2A is a small hydrophobic integral membrane protein. Possible regulator of NS1 function.	Forms part of the replications complex.	218
NS2B	Cofactor for NS3 protease. NS2B is a small membrane-associated protein containing a conserved central hydrophilic region flanked by two hydrophobic domains that mediates membrane association.	The 47 aa cofactor region of NS2B stabilizes and forms part of active site binding pocket of NS3. The interaction could be targeted by small molecule drugs.	130
NS3	N-terminal serine protease and the C-terminus Superfamily 2 (SF2) helicase also contain nucleotidyl transferase (NTPase) and 5' RNA terminal phosphatase (RTPase).	Highly conserved and interacts with NS5. The enzyme activities are attractive target and widely pursued. NS3 is also involved in virus assembly and has been shown to interact with NS4B.	618
NS4A	NS4A is a small hydrophobic integral membrane protein speculated to play a role in protein targeting and anchoring.	Binds to most other nonstructural proteins in the replication complex.	150
NS4B	Hydrophobic membrane-associated protein like NS4A.	NS4B is part of the replication complex and it co-localizes with NS3 and dsRNA in cytoplasm-bound viral replication complex.	248
NS5	N-terminal methyl transferase domain required for capping of RNA. The C-terminal RNA-dependent RNA polymerase is the viral replicase.	Contains NLS and exists as both nuclear and cytoplasmic forms that are differentially phosphorylated. The MTase and RdRp are attractive targets.	900



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2018/0011355

Recibo: 21-7671

Fecha: 29/01/2021

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

CC: 66.783.790

Pago PSE No: 490326

CUS: 875462263

Patente PCT

VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL DENGUE QUE COMPRENDE VIRUS DENGUE-2 ATENUADO VIVO Y LAS QUIMERAS DENGUE 2/1, DENGUE-2/3 Y DENGUE-2/4

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 171,500	\$ 171,500
2	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,160,500	\$ 1,160,500
TOTAL					\$ 1,332,000