

Doctora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-

E.

S.

D.

TOBOS ABOGADOS S.A.S.

Carrera 7C No. 138-19

Oficina 901 Bogotá D.C.

Colombia

NIT 900.367.556-3

Cel: +57 320 3340887

Tel: +57 60 1 309 9955

Tel: +57 60 1 805 1166

www.tobos.com.co

tobos@tobos.com.co

Referencia: Solicitud de patente de invención No. NC2020/0001927

Solicitante: VALNEVA SE

Título: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL VIRUS CHIKUNGUNYA INMUNOGÉNICO CHIKV-DELTA5NSP3 Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN"

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO NOTIFICADO POR CORREO ELECTRÓNICO OFICIO NO. 5676

ANDREA TOBOS MATEUS, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad VALNEVA SE, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal.

En resumen, el resultado del referido Examen de Fondo indica que la solicitud no cumple con los requisitos establecidos por la Ley.

Se solicita reconsideración de las objeciones y deficiencias señaladas con base en los siguientes argumentos y modificaciones:

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

1.1. Reivindicaciones – Caracterización del virus

1.1.1. La Examinadora señala que la reivindicación independiente 1 no es clara porque menciona el término "CHIKV-Δ5nsP3" sin haber contextualizado que este es el virus de Chikungunya inmunogénico CHIKV-DELTA5NSP3. Se sugiere cambiar la parte (i) de la reivindicación así "partículas del virus de Chikungunya inmunogénico CHIKV-Δ5nsP3, que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1, que expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2".

1.1.2. La solicitante acepta la sugerencia de la Examinadora, tal como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado.

1.2. Reivindicaciones – Mutación reductora de la inmunogenicidad

1.2.1. La Examinadora afirma que las reivindicaciones 1 y 5 no son claras porque mencionan “*que comprenden una mutación comparada con la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2*” pero no menciona cual es la mutación de la proteína E2.

1.2.2. En la reivindicación 1, la solicitante especifica que las mutaciones son reductoras de la inmunogenicidad y, particularmente, son mutaciones en las regiones genómicas que codifican los aminoácidos 55 o 168. Por otra parte, al ser la reivindicación 5 dependiente de la 1, esta también se encontraría adecuadamente definida.

1.3. Reivindicaciones – Características esenciales

1.3.1. La Examinadora indica que reivindicación dependiente 2 menciona la expresión “*excipiente farmacéuticamente aceptable*” lo cual es una característica que debe ser incluida en la reivindicación 1 porque es una característica esencial de la composición.

1.3.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante establece que el excipiente farmacéuticamente aceptable no es una característica técnica esencial de la invención, contrario a lo afirmado por la Examinadora. Por consiguiente, es adecuado que se encuentre definido en una reivindicación dependiente.

1.4. Reivindicaciones – Expresión inadecuada

1.4.1. La Examinadora objeta la expresión “*como se define por la secuencia*” en las reivindicaciones 1, 3, 4, 10, 14, 16, 18, 19, 20 y 22, sugiriendo cambiar dicha expresión por “*que comprende la secuencia*”.

1.4.2. La solicitante acepta la sugerencia de la Examinadora y realiza las correcciones correspondientes, como se indica en el capítulo reivindicatorio modificado presentado.

1.5. Reivindicaciones – Composición

1.5.1. La Examinadora objeta la expresión “*en donde 30% a 100% de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3*” en la reivindicación 3 porque no es posible caracterizar la composición por el porcentaje de partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2.

1.5.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante insiste que la composición se encuentra adecuadamente definida ya que en ella se definen claramente sus componentes y proporciones.

1.6. Reivindicaciones – Rango preciso

1.6.1. La Examinadora mantiene que la reivindicación 4 no es clara porque menciona *“caracterizada porque 50% a 100%, 75% a 100% o 90% a 100% de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3”*, que no es un rango preciso.

1.6.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante modifica la reivindicación dejando un único rango y especificando las modalidades preferentes en reivindicaciones adicionales. Por otra parte, la solicitante explica que la modificación en el máximo del rango se encuentra sustentado en la página 27, líneas 14 – 15 de la descripción.

1.7. Reivindicaciones – Términos imprecisos

1.7.1. La Examinadora objeta la expresión *“un máximo de”* en las reivindicaciones 5, 6, 26 y 31, por considerarla imprecisa.

1.7.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante reemplaza la expresión considerada imprecisa por rangos exactos en las reivindicaciones 5 y 6.

1.7.3. Con relación a las objeciones a las reivindicaciones 26 y 31, la solicitante sostiene que la Examinadora únicamente debe presentar objeciones los términos que no permitan distinguir la invención del estado de la técnica al ser leídos por una persona normalmente versada en la materia. Sin embargo, en las reivindicaciones 26 y 31, los términos son empleados de una manera clara y permiten definir sin ambigüedad el alcance de las reivindicaciones.

1.8. Reivindicaciones – Claridad

1.8.1. La Examinadora afirma que la reivindicación 7 no es clara porque menciona *“caracterizada porque 1- 50%, 5-30% o 10-20% de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición”* que es impreciso.

1.8.2. Adicionalmente, la Examinadora objeta el término *“preferiblemente”* de dicha reivindicación, puesto que lleva a pensar que la mutación puede ser cualquiera sobre la SEQ ID NO: 2.

1.8.3. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante argumenta que la reivindicación 7 depende de la reivindicación 1, en la que dichas mutaciones reductoras de la inmunogenicidad ya se encuentran adecuadamente definidas.

1.8.4. Por otra parte, la solicitante insiste en los rangos de la reivindicación 7.

1.8.5. El término “*preferiblemente*” fue eliminado en las reivindicaciones y se añadieron nuevas reivindicaciones dependientes para los rangos preferidos.

1.9. Reivindicaciones – Expresión secuencia de aminoácido

1.9.1. Se acepta la observación de la Examinadora dirigida a cambiar la expresión “secuencia de aminoácido” por “secuencia de aminoácidos” de las reivindicaciones 1, 3-7, 13, 14, 16, 19, 20 y 22.

1.10. Reivindicaciones – Definición por proceso de fabricación

1.10.1. La Examinadora considera que la reivindicación 8 no es clara porque la composición farmacéutica está definida por su proceso de fabricación; pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales.

1.10.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante indica que las características técnicas esenciales de la composición ya estaban debidamente definidas en las reivindicaciones independientes, de las que depende la reivindicación 8.

1.11. Reivindicaciones – Resultado a alcanzar y términos imprecisos

1.11.1. La Examinadora indica que la reivindicación 9 no es clara porque caracteriza la composición farmacéutica por resultados a alcanzar, los cuales no definen al producto puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.

1.11.2. Asimismo, la Examinadora expone que la reivindicación menciona la expresión “*en un ensayo de neutralización in vitro, 50% a 100%, preferiblemente 60% a 100%, preferiblemente 70% a 100%, más preferiblemente 80% a 100%, aún más preferiblemente 90% a 100%, muy preferiblemente 95% a 100% a una dilución de suero 1:80*” donde los términos “*preferiblemente*”, “*más preferiblemente*” y “*muy preferiblemente*”, son imprecisos.

1.11.3. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante le recuerda a la Examinadora que de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad¹, los resultados a alcanzar han de ser permitidos en las reivindicaciones si acompañan todas las características esenciales de la invención. En este caso, la reivindicación 9 depende de reivindicaciones que incluyen ya

¹ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 79.

todas las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica.

1.11.4. De igual manera, se han incluido reivindicaciones dependientes para reclamar los rangos definidos en la reivindicación 9 de manera independiente.

1.12. Reivindicaciones – Términos imprecisos

1.12.1. La Examinadora mantiene que la reivindicación 13 no es clara porque menciona la palabra “*mínimo*”, la cual es imprecisa.

1.12.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante sostiene que, en la reivindicación objetada, el término empleado permite definir sin ambigüedad el alcance de la reivindicación.

1.13. Reivindicaciones – Tratamiento terapéutico

1.13.1. La Examinadora objeta la reivindicación 14 al mencionar “*(...) en donde tal cantidad efectiva se define como una cantidad suficiente para prevenir la viremia del virus de Chikungunya en un sujeto vacunado*”, lo cual indica un tratamiento terapéutico.

1.13.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante elimina la reivindicación objetada.

1.14. Reivindicaciones – Monodosis

1.14.1. La Examinadora mantiene que la reivindicación 15 no es clara porque menciona tres veces la expresión “composición farmacéutica”, así mismo, que sea de una sola dosis no representa una característica esencial.

1.14.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante corrige la reivindicación e indica que la característica técnica especificada, pese a no ser esencial, es una modalidad preferente de la composición.

1.14.3. Adicionalmente, la solicitante explica que en presente invención se ha demostrado en ensayos clínicos de Fase 1 que la composición farmacéutica de la reivindicación 1 proporciona una seroconversión alta y duradera en sujetos humanos después de una sola dosis. Evidencia de lo anterior es proporcionada en el comunicado de prensa anexo de Valneva con fecha del 18 de noviembre de 2019.

1.15. Reivindicaciones – Resultado a alcanzar

1.15.1. La Examinadora asevera que las reivindicaciones 16, 19 y 21 a 24 no son claras porque mencionan

la frase “*mutaciones que reducen la inmunogenicidad*”, lo cual es un resultado a alcanzar

1.15.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante aclara que los resultados a alcanzar pueden acompañar las características técnicas esenciales de las reivindicaciones, y que en este caso hacen que el objeto de las reivindicaciones sea más claro para la persona normalmente versada en la materia.

1.16. Reivindicaciones – Procedimiento

1.16.1. La Examinadora informa que las reivindicaciones 16, 18 y 19 mencionan un procedimiento, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas

1.16.2. Además, la Examinadora indica que las reivindicaciones 16, 18 y 19 no son concisas porque son reivindicaciones independientes que repiten materia y presentan el mismo alcance.

1.16.3. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante modifica las reivindicaciones objetadas definiendo las etapas del procedimiento reclamado y modificando su dependencia, como se indica en el capítulo reivindicatorio modificado presentado.

1.17. Reivindicaciones – Claridad

1.17.1. La Examinadora informa que la expresión “*pasar CHIKV-Δ5nsP3 con una secuencia de polinucleótidos*” en la reivindicación 18 no es clara, dado que, no se entiende si lo que se pasa es la secuencia de polinucleótidos o el virus.

1.17.2. Adicionalmente, la Examinadora objeta la expresión “*menos de*” la cual es imprecisa.

1.17.3. La solicitante elimina la reivindicación objetada como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado presentado.

1.18. Reivindicaciones – Expresión errónea

1.18.1. La Examinadora sugiere cambiar la expresión “*la secuencia de polinucleótidos*” en las reivindicaciones 10, 18, 20 y 26 por “*la secuencia de nucleótidos*”.

1.18.2. La solicitante acepta la sugerencia de la Examinadora y realiza los cambios apropiados.

1.19. Reivindicaciones – Expresión imprecisa

1.19.1. La Examinadora objeta la expresión “o más veces” de las reivindicaciones 20 y 21 al considerarla imprecisa.

1.19.2. En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante considera que la expresión delimita adecuadamente el objeto de la reivindicación y es clara.

1.20. Reivindicaciones – Resultado a alcanzar

1.20.1. La Examinadora objeta las reivindicaciones 20, 21 y 25, ya que mencionan la expresión “caracterizado porque la frecuencia de tal(es) mutación”, la cual es un resultado a alcanzar y no define el proceso

1.20.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante explica que dichos resultados a alcanzar son permisibles porque el proceso ya está definido por las características esenciales mencionadas en la reivindicación independiente 16 (reenumerada como reivindicación **28**).

1.21. Reivindicaciones – Claridad.

1.21.1. Se acepta la sugerencia de la Examinadora dirigida a la reivindicación 24.

1.22. Reivindicaciones – Término impreciso

1.22.1. La Examinadora objeta el término “preferiblemente” de las reivindicaciones 26, 27, 28 y 31.

1.22.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante incluye las modalidades preferentes en reivindicaciones dependientes.

1.23. Reivindicaciones – Referencia a producto y proceso

1.23.1. La Examinadora afirma que la reivindicación 31 no es clara porque hace referencia a un proceso, pero también a una composición farmacéutica y es necesario separar la materia reclamada en diferentes reivindicaciones.

1.23.2. Además, la Examinadora indica que la reivindicación no es clara porque menciona el término “and” cuando debería ser “y”.

1.23.3. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante explica que en dicha reivindicación se está especificando una característica técnica de una etapa del proceso. Para aumentar la claridad de la reivindicación, la solicitante elimina la expresión “o tal composición farmacéutica que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3”.

1.23.4. Adicionalmente, la solicitante corrige el error de traducción.

1.24. Reivindicaciones – Dependencia

1.24.1. La Examinadora enuncia que la reivindicación 32 no es clara porque tiene dependencia a la 31 con un preámbulo de composición farmacéutica pero la reivindicación 31 se refiere a un proceso.

1.24.2. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante modifica la dependencia de la reivindicación objetada tal como se expone en el capítulo reivindicatorio modificado.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD

2.1. La Examinadora informa que después de realizada la búsqueda de anterioridades para este caso, el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 33 se ve afectado por lo divulgado en los siguientes documentos:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	Hallengård D., <i>et al.</i> <i>Journal of Virology.</i>	“Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice”	Marzo 2014
D2	Gardner C.L., <i>et al.</i> <i>PLOS Neglected Tropical Diseases</i>	“Deliberate Attenuation of Chikungunya Virus by Adaptation to Heparan Sulfate-Dependent Infectivity: A Model for Rational Arboviral Vaccine Design”	20 de febrero de 2014
D3	US8865184	“Vaccine for chikungunya virus infection”	21 de octubre de 2014

2.2. NIVEL INVENTIVO

2.2.1. Reivindicación 1: En cuanto a la reivindicación 1, la Examinadora realiza el siguiente análisis:

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características Esenciales	D1	D2
Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende	Una composición que comprende (Resumen)	Partículas del virus Chikungunya caracterizado por (Pág. 2, Col. Derecha)
(i) Partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 como se define por la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2;	Partículas del virus Chikungunya con una delección de aminoácidos en los residuos 1656 a 1717 de la poliproteína P1234, los cuales fueron sustituidos por un enlazador, en la región hipervariable de la proteína nsP3, denominado	Partículas del virus CHIKVLR expresan una proteína estructural E2

	CHIKV-Δ5nsP3 y que expresa la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.).	(Pág. 2, Col. Der., pág. 4, Col. Der. Pág. 5, Tabla 1).
(ii) partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que comprenden una mutación comparada con la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2.	Partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.). No menciona que E2 tenga mutaciones.	Las partículas del virus CHIKV-LR expresan una proteína estructural E2 con una mutación (Pág. 2, Col. Der., pág. 4, Col. Der. Pág. 5, Tabla 1).

2.2.2. Adicionalmente, la Examinadora menciona que:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga una composición que comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.), las cuales fueron diluidas en 2 x 20 μL de buffer fosfato salino (PBS) para llevar a cabo la fase experimental con ratones hembra C57BL/6 (Pág. 2859, Col. Der.). Los resultados obtenidos demuestran que el virus modificado CHIKV-Δ5nsP3 es genéticamente estable, atenuado, altamente inmunogénico y confiere una respuesta inmune duradera con una sola dosis; por lo tanto, los investigadores consideran que las partículas de dicho virus son óptimas para la generación de una vacuna candidata, la cual sea estable y eficiente para prevenir la enfermedad provocada por el virus Chikungunya (Resumen).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que la composición de la solicitud incluye partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que tienen al menos una mutación comparada con la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2.

No hay evidencia de que el incluir específicamente partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que tienen al menos una mutación comparada con la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2 proporcione una composición farmacéutica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una composición que comprende partículas del virus Chikungunya atenuado, genéticamente estable, altamente inmunogénico y que produce una respuesta inmune duradera con una sola dosis, ya había sido previsto en dicho documento.

(...)

Sin embargo, el incluir mutaciones en la proteína estructural E2 del virus Chikungunya para aumentar la capacidad infectiva de las partículas virales, ya está divulgado en D2 que se refiere a un estudio donde se

llevaron a cabo sustituciones de aminoácidos que aumentaron la carga positiva neta en ciertas regiones de la proteína estructural E2, encontrando que dichas mutaciones aumentaron la infectividad de las partículas virales, ya que se produce una interacción iónica con las cadenas HS en la superficie celular, las cuales están cargadas negativamente (Pág. 2, Col. Izq., pág. 4, Col. Der. y págs. 5 a 15). Además, D2 menciona las mutaciones G55R y E168K, las cuales tienden a ocurrir entre el segundo y el tercer pase consecutivo respectivamente (Pág. 4, Col. Der y pág. 5, Tabla 1). Así mismo, el documento menciona que por medio de modelos computacionales es posible predecir las mutaciones predominantes de un solo aminoácido cuando se realizan entre cinco a diez pases del virus, las cuales podrían alterar el perfil electrostático de la proteína E2 y aumentar la carga positiva neta en dos regiones expuestas (Pág. 2, Col. Der.).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las mutaciones en la proteína estructural E2 del virus Chikungunya mencionadas en D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

2.2.3. Adicionalmente, la Examinadora afirma que D1 menciona que la inmunización con la composición generó un título alto de anticuerpos neutralizantes de todos los tipos de inmunoglobulinas, así como, una respuesta alta de las células T CD8, indicando una respuesta inmune fuerte tanto humoral como celular con una monodosis (Pág. 2861, Col. Der., pág. 2862, Figura 4 y pág. 2864, Col. Izq.); además, se determinó que la cantidad efectiva de virus para evitar la viremia fue 104 UFP, aunque con 105 UFP se produce una viremia baja y, por ende, se considera que en humanos no causaría eventos adversos durante un estudio clínico (Pág. 2861, Col. Izq. y pág. 2863, Col. Der.). Igualmente, D1 menciona el método para la producción de las partículas virales CHIKV-Δ5nsP3, el cual incluye la delección de aminoácidos en los residuos 1656 a 1717 de la poliproteína P1234 (sustituídos por un enlazador), en la región hipervariable de la proteína nsP3, la construcción de un plásmido vector para la producción de las partículas virales infecciosas y la verificación de la estabilidad de dichas partículas, que consiste en el análisis de cinco pases en serie del virus en células Vero, a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.1 UFP/célula (Pág. 2859, Col. Izq.).

2.2.4. Por otra parte, la Examinadora establece que D2 menciona que las mutaciones realizadas en la proteína estructural E2 presente en las partículas del virus Chikungunya, producen anticuerpos neutralizantes cuando se realiza la inmunización de un sujeto (Pág. 12, Col. Izq. y pág. 13, Figura 9B); y describe el proceso para llevar a cabo dichas mutaciones en la proteína E2 (pág. 3, Col. Izq.).

2.2.5. Reivindicación 3: En cuanto a la reivindicación 3, la Examinadora realiza el siguiente análisis:

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características Esenciales	D1	D3
----------------------------	----	----

Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende	Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende	Una composición que comprende
(i) Partículas de CHIKV-Δ5nsP3; y	Partículas de CHIKV-Δ5nsP3 y (Pág. 2859, Col. Izq)	Partículas de virus de Chikungunya inactivado, purificado y estable (Reivs. 1 – 8 y 14).
(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable; en donde 30% a 100% de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición expresan una proteína estructural E2 como se define por la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2.	Las partículas CHIKV-Δ5nsP3 y que expresa la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.). No menciona cual es la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2.	La formulación de una vacuna inmunogénica que comprende el virus de Chikungunya inactivado, purificado y estable, y con excipientes farmacéuticamente aceptables para su aplicación en seres humanos (Resumen, Reivs. 1 – 8 y 14). Las partículas virales expresan la proteína estructural E2 (Col. 2, Párr. 2, Fig. 2).

2.2.6. Adicionalmente, la Examinadora menciona que:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3, ya que divulga una composición que comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.), las cuales fueron diluidas en 2 x 20 μL de buffer fosfato salino (PBS) para llevar a cabo la fase experimental con ratones hembra C57BL/6 (Pág. 2859, Col. Der.). Los resultados obtenidos demuestran que el virus modificado CHIKV-Δ5nsP3 es genéticamente estable, atenuado, altamente inmunogénico y confiere una respuesta inmune duradera con una sola dosis; por lo tanto, los investigadores consideran que las partículas de dicho virus son óptimas para la generación de una vacuna candidata, la cual sea estable y eficiente para prevenir la enfermedad provocada por el virus Chikungunya (Abstract).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 3 y la composición divulgada en D1, consiste en que la composición de la solicitud entre el 30 al 100% de la composición de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 expresan una proteína estructural E2 de la SEQ ID NO: 2.

No hay evidencia de que el incluir entre el 30 y el 100% de las partículas de CHIKVΔ5nsP3 expresen una proteína estructural E2 de acuerdo con la secuencia SEQ ID NO: 2 proporcione una composición farmacéutica con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que una composición que comprende partículas del virus Chikungunya atenuado, genéticamente estable, altamente inmunogénico y que produce una respuesta inmune duradera con una sola dosis, ya había sido previsto en dicho documento (Abstract).

(...)

Sin embargo, composiciones que contienen partículas virales del virus de Chikungunya inmunogénico ya fue divulgado en D3 que menciona una composición inmunogénica que comprende el virus de Chikungunya inactivado, purificado y estable, la cual comprende excipientes farmacéuticamente aceptables para su aplicación como vacuna en seres humanos (Abstract, Reivs. 1 – 8 y 14). También, divulga los métodos de preparación y formulación del virus, así como el uso de proteínas virales recombinantes como antígenos para la inmunización (Abstract, Reivs. 14) indicando que la proteína E2 es uno de los antígenos más predominante del virus (Fig. 2) y alternativamente podría prepararse la composición usando la proteína E2 expresada individualmente y purificada para constituir la formulación de la vacuna (Col. 9, Párr. 8). Así mismo, menciona que la composición es una vacuna liofilizada (Col. 5, Sección - Summary of invention).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir composiciones donde el 30% y el 100% de las partículas de virus de Chikungunya inmunogénico expresen una proteína estructural mencionados en D3 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 3. Por lo cual se considera obvia.”

2.2.7. Adicionalmente, la Examinadora afirma que la SEQ ID NO: 2 que corresponde a la proteína estructural E2 de del virus Chikungunya está ampliamente reportada en el estado de la técnica teniendo un 100% de porcentaje de identidad y cobertura (Alineamiento 1)².

2.2.8. Reivindicaciones 16, 18 y 19: En cuanto a dichas reivindicaciones, la Examinadora realiza el siguiente análisis:

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características Esenciales	D1	D2
Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende	Un proceso para producir una composición que comprende	Un proceso para producir partículas del virus Chikungunya caracterizado por (Pág. 2, Col. Der.):
partículas de CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 como se define por la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2, caracterizado porque comprende la etapa de:	Partículas de CHIKVΔ5nsP3, que expresan una proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq). No menciona la secuencia de aminoácidos.	Partículas del virus Chikungunya expresando una proteína estructural E2 (Pág. 2, Col. Der.). No menciona la secuencia de aminoácidos.
hacer crecer CHIKV-Δ5nsP3 en células hospederas en tal forma para minimizar la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus.	Hacer crecer CHIKV-Δ5nsP3 en células hospederas (Pág. 2859, Col. Izq). No menciona minimizar la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad.	Hacer crecer las partículas virales en células hospederas de tal forma para minimizar la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus

² Zheng, K., et al. (2010). Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008. Virol J 7 (8), 1 – 6. Recuperado desde: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-7-8#citeas>

		(Pág. 7, Col. Der. y Pág. 13, Col. Izq)
--	--	---

2.2.9. Adicionalmente, la Examinadora menciona que:

“D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16, ya que divulga un proceso para producir una composición que comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.), las cuales fueron diluidas en 2 x 20 μL de buffer fosfato salino (PBS) para llevar a cabo la fase experimental con ratones hembra C57BL/6 (Pág. 2859, Col. Der.). Para la obtención del virus CHIKV-Δ5nsP3 se hizo crecer el mismo en células hospederas incluyendo células Vero (Pág. 2859, Col. Izq). Los resultados obtenidos demuestran que el virus modificado CHIKV-Δ5nsP3 es genéticamente estable, atenuado, altamente inmunogénico y confiere una respuesta inmune duradera con una sola dosis; por lo tanto, los investigadores consideran que las partículas de dicho virus son óptimas para la generación de una vacuna candidata, la cual sea estable y eficiente para prevenir la enfermedad provocada por el virus Chikungunya (Abstract).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 16 y el proceso divulgado en D1, consiste en que la forma de crecer CHIKV-Δ5nsP3 en células hospederas minimiza la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la etapa de hacer crecer CHIKVΔ5nsP3 en células hospederas en tal forma que minimice la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus, proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el crecimiento CHIKV-Δ5nsP3 en células hospederas obteniendo CHIKV-Δ5nsP3 genéticamente estable, atenuado, altamente inmunogénico y confiriendo una respuesta inmune duradera con una sola dosis había sido previsto en dicho documento (Abstract, Fig. 1, Págs. 2859 – 2860).

(...)

Sin embargo, el incluir una etapa de crecimiento de CHIKV en células hospederas para minimizar la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus, ya está divulgado en D2 que se refiere a un estudio donde se llevaron a cabo sustituciones de aminoácidos que aumentaron la carga positiva neta en ciertas regiones de la proteína estructural E2, encontrando que dichas mutaciones aumentaron la infectividad de las partículas virales, ya que se produce una interacción iónica con las cadenas HS en la superficie celular, las cuales están cargadas negativamente (Pág. 2, Col. Izq., pág. 4, Col. Der. y págs. 5 a 15), pero además se identificaron mutaciones en E2 que aumentan la atenuación sobre mutaciones que disminuyen la inmunogenicidad (Pág. 2, Col. Der). Para esto, CHIVK se hizo crecer en células hospederas incluyendo células Vero de tal forma que minimizaron las mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus (Pág. 12, Col. Der; Pág. 13, Col. Izq. y Pág. 14. Col. Der.). Además, D2 menciona las mutaciones G55R y E168K, las cuales tienden a ocurrir entre el segundo y el tercer pase consecutivo respectivamente

(Pág. 4, Col. Der y pág. 5, Tabla 1). Así mismo, el documento menciona que por medio de modelos computacionales es posible predecir las mutaciones predominantes de un solo aminoácido cuando se realizan entre cinco a diez pases del virus, las cuales podrían alterar el perfil electrostático de la proteína E2 y aumentar la carga positiva neta en dos regiones expuestas (Pág. 2, Col. Der).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de crecer el virus en células hospederas de tal forma que minimice la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus de D2 en el proceso de producción de la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 16. Por lo cual se considera obvia.”

2.3. ARGUMENTOS A FAVOR DEL NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

2.3.1. El nivel inventivo de una solicitud se define en la Decisión 486 como:

“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.”

2.3.2. La Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad elaborada por la Delegatura de Propiedad Industrial de la SIC establece los siguientes indicios de la existencia de nivel inventivo:

"2.13.5.3.1 Indicios de la existencia de nivel inventivo

En las siguientes situaciones se considera que hay indicios de nivel inventivo:

- *Problema técnico sin resolver antes de la invención*
- *Si la invención reivindicada resuelve un problema técnico que se ha intentado resolver desde mucho tiempo atrás pero no se había logrado con éxito, la invención tiene nivel inventivo porque representa un avance tecnológico.*
- *Superación de un prejuicio técnico (...).*
- *Simplicidad: reemplazo de máquinas o procedimientos complicados por versiones más simples.*
- *Efecto técnico sorprendente.*
- *Superación de dificultades no resueltas por las técnicas rutinarias (...).³.*

Precisamente, las enseñanzas contenidas en D1, D2 y D3 no llevan de forma inmediata a la invención propuesta en las reivindicaciones de la presente solicitud por cuanto dichos documentos, a pesar de que se refieren a invenciones relacionadas con la invención, no proporcionan una solución al problema que

³ Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio, Delegatura para la Propiedad Industrial, Dirección de Nuevas Creaciones. Año 2014. Página 134.

se pretende resolver con las composiciones farmacéuticas que comprenden el virus Chikungunya inmunogénico y el proceso para su producción de la presente solicitud.

2.3.3. En primer lugar, la solicitante indica que el documento D1 se refiere a dos composiciones diferentes, en donde se produce la primera composición, y **posteriormente** esta composición se prueba en células Vero para verificar la estabilidad de la delección de la región de codificación de nsP3 (página 2589, columna 1, párrafo 4 de D1).

2.3.4. La solicitante explica que la primera composición de D1 se produce por rescate de CHIKV-Δ5nsP3 en células BHK-21. Específicamente, en la página 2589, columna 1, párrafo 3 de D1, se revela que los mutantes CHIKV fueron '*producidos como se describió previamente*' en las referencias 28, 30 y 31.

2.3.4.1. Referencia 28: La referencia 28 (Pohjala L et al. 2011) describe el rescate de virus CHIKV de tipo silvestre en células BHK-21 (pág. 11).

2.3.4.2. Referencia 31: Esta referencia (Liljeström y Garoff, 1991) es un artículo anterior de un inventor de D1, el cual informa sobre un nuevo sistema de expresión de ADN basado en un replicón del virus del bosque Semliki (SFV), nuevamente en células BHK-21 (pág. 1361, párr. [0002]). La solicitante expone que en dicha referencia no hay enseñanza alguna de que el uso de células BHK-21 dé como resultado las mismas mutaciones que las células Vero, y mucho menos alguna enseñanza de que esto daría como resultado una composición que comprende partículas CHIKV-Δ5nsP3 que tienen una mutación reductora de la inmunogenicidad en las regiones de aminoácidos de 55 o 168 en SEQ ID NO: 2, como se reclama en la presente invención. Asimismo, la solicitante resalta que D2 enseña explícitamente que las mutaciones pueden ser exclusivas de las células utilizadas (pág. 13, col. 2, párrafo 1).

2.3.5. Con respecto a la segunda composición de D1 (es decir, la composición probada en células Vero), la solicitante argumenta que D1 solo realiza pasajes de CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero para verificar la estabilidad de la eliminación de la región codificante de nsP3 (pág. 2589, col. 1, párrafo 4 de D1). Como tal, el pasaje fue realizado únicamente para fines de análisis, y no hay evidencia de que se haya incorporado a una composición **farmacéutica** como se indica en la reivindicación 1, es decir, una composición adecuada para la administración a un sujeto.

2.3.6. Por otra parte, la solicitante explica que en D1 no se divulga el pasaje de CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero tres veces. De hecho, D1 describe el paso de CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero cinco veces (pág. 2859, columna 1, párrafo 4). Como se explica en la presente solicitud, los pasajes en serie cinco o más veces en células Vero dieron como resultado altos niveles de heterogeneidad de secuencia (es decir, mutaciones de G55R y E169K), lo que se correlacionó con una caída en la inmunogenicidad (pág. 12, líneas 13 a 21, y pág. 22, líneas 4 a 11 de la solicitud PCT). Por lo tanto, la segunda composición de D1 difiere de la composición actualmente reivindicada en que las composiciones de D1 contienen una alta proporción de partículas de virus Chikungunya con mutaciones G55R y E168K y, por lo tanto, tienen una

inmunogenicidad reducida en comparación con la composición de la presente invención.

2.3.7. Teniendo en cuenta lo anterior, la solicitante resalta que no hay indicación alguna de que el virus fuese sometido a pasajes en D1 con otro fin más que su análisis, y mucho menos que se haya incorporado a una composición farmacéutica adecuada para su administración a un sujeto. Además, D1 no revela ningún proceso en el que CHIKV-Δ5nsP3 se someta a pasajes menos de 5 veces en las células huésped después del rescate viral.

2.3.8. Con relación al documento D2, la solicitante expresa que el objetivo de D2 era generar mutantes atenuados por el paso de CHIKV-LR en una variedad de células huésped. Según lo citado por el Examinador, los autores se refieren a estudios anteriores (en la página 2, col. izquierda 21-24) de la siguiente manera:

"Las sustituciones de aminoácidos que aumentaron la carga positiva neta en ciertas regiones E2 podrían aumentar dramáticamente la infectividad por partícula en células cultivadas, dependiendo de la interacción iónica con cadenas HS de superficie celular cargadas negativamente (...)" [énfasis añadido]

Sin embargo, el paso de partículas virales en células cultivadas generalmente resulta en la adaptación del virus **específico** a ese tipo de célula en particular, y un aumento concomitante en el título viral en los pasajes posteriores. Esto se ilustra en la D2, Figura 1, donde, en comparación con el pasaje 1, el título de CHIKV-LR aumenta sustancialmente en los pasajes 5 y 10 en dos de los tres tipos de células probados. Sin embargo, este aumento en la infectividad de las células huésped y el consiguiente aumento de la producción viral no se traduce necesariamente en un aumento de la infectividad en un huésped objetivo, como se ilustra en la Figura 8 de D2. Los mutantes adaptados a la célula huésped probados (con mayor infectividad in vitro), casi sin excepción, mostraron un título más bajo en varios tejidos del huésped (ratones CD-1) en comparación con el CHIKV-LR adaptado a células no tisulares.

2.3.9. Por otra parte, la solicitante expresa que D2 divulga exclusivamente un CHIKV-LR de tipo salvaje sin mutación alguna antes de los pasajes. Sin embargo, en la presente invención el virus empleado es un mutante CHIKV-Δ5nsP3 con una delección introducida en la proteína no estructural (ns)P3, lo que resulta en una atenuación.

2.3.10. Además, la solicitante expone que en D2 (pág. 4, col. derecha), se describe que la *"sustitución G55R ocurrió a una frecuencia de dos de cada cinco en la segunda serie de pasajes en células CHOK1"*. En la Tabla 1 se puede ver que la *"segunda serie de pasajes"* (particularmente CHOK1 10.2a en la que se identificó la mutación en algunas placas seleccionadas) implicó realizar el pasaje del virus **diez veces** en células CHOK1 (P10).

2.3.11. La solicitante añade que los autores continúan afirmando que, en la *"tercera serie de pasajes"*, particularmente CHOK1 10.3a, (Tabla 1) se observaron mutaciones E168K y H99Y en algunas placas (dos

de seis). Como no se consideró que la mutación H99Y cambiara el potencial electrostático de la proteína E2, no se mencionó más y el mutante se refirió simplemente como "LR-168K". Cabe señalar que la "tercera serie de pasajes" también representa diez pasajes en cultivo celular (P10).

2.3.12. Por el contrario, en la presente invención, en los ejemplos en los que el virus CHIKV-Δ5nsP3 atenuado fue sometido a pasajes se muestra la mutación G55R surgiendo consistentemente, y en la temprana etapa del quinto pasaje después del rescate (Tabla 3) y la mutación E168K en el tercer pasaje (Fig. 8B).

2.3.13. La solicitante explica que una diferencia clave entre la invención actual y las divulgaciones de D2 radica en los efectos de las mutaciones puntuales E168K y G55R observados en un CHIKV-LR de tipo salvaje frente a aquellos en un CHIKV-Δ5nsP3 atenuado. El documento D2 proporciona un virus Chikungunya de La Reunión de tipo salvaje que, en múltiples pasajes en una variedad de células huésped, presenta atenuación, al menos en parte, debido a mutaciones puntuales que surgen en la proteína E2 durante dichos pasajes. Sin embargo, el documento D2 no revela ningún experimento ni proporciona ni siquiera una especulación con respecto a los potenciales efectos de estas mutaciones de la proteína E2 si se introducen en el mutante de delección atenuado CHIKV-Δ5nsP3. Dicha diferencia se resalta en la presente solicitud (pág. 59, líneas 9-25 y pág. 60, líneas 1 - 6).

2.3.14. De esta manera, la solicitante argumenta que, basado en las enseñanzas de D1, la persona normalmente versada en la materia ciertamente no estaría motivada para incluir **solo mutaciones en dos posiciones específicas** entre aquellas presentadas en D2 en una composición farmacéutica para su uso como vacuna. De hecho, la solicitante asevera que D2 no enseña que la producción de partículas CHIKV-Δ5nsP3 en células huésped resulte en la generación de mutaciones reductoras de inmunogenicidad en la proteína E2, ni presenta divulgación alguna que lleve a la persona normalmente versada en la materia a comprender que específicamente las mutaciones en las posiciones 55 y 168 (como G55R y E168K) reducen la inmunogenicidad del virus atenuado.

2.3.15. En este orden de ideas, la solicitante expone que, el curso de la invención actual, no solo se observó que las mutaciones surgieron consistentemente en los pasajes del virus CHIKV-Δ5nsP3, sino también que ciertas mutaciones (G55R y E168K) abolieron la inmunogenicidad de las partículas. Además de esta observación inicial de pérdida de inmunogenicidad, se determinó un umbral para la presencia de las mutaciones en una composición inmunogénica y, con base en este conocimiento, se desarrolló un método para producir una composición inmunogénica, *a pesar de la producción concomitante de partículas no inmunogénicas con mutaciones G55R o E168K*.

2.3.16. Por lo anterior, la solicitante formularía el problema técnico de la siguiente manera: Cómo propagar partículas CHIKV-Δ5nsP3 a gran escala de tal manera que mantenga las mutaciones reductoras de inmunogenicidad, que surgen durante el pasaje, a un nivel lo suficientemente bajo como para

proporcionar consistentemente una composición inmunogénica.

2.3.17. Por otra parte, la Examinadora afirma que mediante métodos computacionales es posible predecir las mutaciones predominantes en los pasajes. La solicitante respetuosamente difiere con dicha afirmación, para lo cual cita el documento D2 (pág. 2, col derecha, líneas 7-12):

"Predijimos que esto [es decir, la observación de que el candidato 181/25 CHIKV LAV dependía de la interacción iónica con sulfato de heparina para la infectividad; D2, p.2, col. derecha Ln. 3-7] se debió a una sustitución de aminoácidos en la posición 82 de E2 [27], lo cual posteriormente fue demostrado por Weaver y colaboradores para atenuar tanto CHIKV-15561 como CHIKV-LR in vivo [28].

Aquí, hemos explotado el conocimiento existente para seleccionar e identificar deliberadamente un conjunto de mutaciones E2 que confieren dependencia de HS (...)"

En otras palabras, la solicitante establece que es erróneo interpretar que las mutaciones que aparecen en un virus al realizar un pasaje pueden predecirse utilizando métodos computacionales. Detallando la referencia 27 (Gardner et al. 2012), la solicitante enuncia que los autores exploraron la dependencia de la heparina del CHIKV-181/25 LAV atenuado y encontraron que difería con el CHIKV-LR de tipo salvaje. Así pues, los autores *"predijeron"* el papel de la sustitución de aminoácidos en la posición 82 de la proteína E2 (p. 109, col. derecha, líneas 4 a 8) de la siguiente manera:

"... la mutación E2R82 aumenta la carga positiva neta de la glicoproteína CHIKV-181/25 E2, coincidiendo con la adquisición de la unión dependiente de GAG in vitro, la reducción de la replicación/diseminación in vivo y la mejora de la enfermedad".

Sin embargo, el objetivo de la invención actual no es facilitar en las partículas CHIKV-Δ5nsP3 una sustitución de aminoácidos en la posición 82 de la proteína E2, ni proporcionar a las partículas CHIKV-Δ5nsP3 un potencial electrostático modificado. El objetivo de la presente es producir una composición farmacéutica que comprenda suficientes partículas que expresen una proteína E2 de tipo salvaje para ser inmunogénica y, por lo tanto, eficaz, evitando mutaciones específicas que reduzcan la inmunogenicidad en las posiciones 55 y 168 (como se recita en la reivindicación 1 actual).

2.3.18. Con respecto a la afirmación de la Examinadora de que es ampliamente conocido por los expertos que las vacunas multiantígenos pueden aumentar la eficacia de la respuesta inmune, la solicitante sostiene que la composición de la reivindicación 1 no puede considerarse una vacuna multiantígeno. Las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la reivindicación 1 se dirigen al mismo antígeno; sin embargo, la composición comprende partículas con proteínas salvajes de tipo E2 o proteínas E2 con una mutación G55R o E168K (sección (ii) de la reivindicación 1), que no tienen capacidad inmunogénica.

2.3.19. La Examinadora asevera que en D1 se determinó que la cantidad efectiva de virus para evitar la viremia fue de 10^4 PFU, a pesar de que con 10^5 se produjo una viremia baja pero detectable (pág. 2863, col derecha, líneas 17 – 25).

Con relación a la dosis adecuada de la composición farmacéutica de la reivindicación 1, la solicitante señala que la composición de D1 no es la misma que la composición reclamada en la reivindicación 1, es decir, es una composición nueva con respecto a D1, por lo que no se puede decir que la dosis de la composición farmacéutica de D1 en ratones ofrezca una orientación significativa para la determinación de la dosis adecuada para la composición farmacéutica de la reivindicación 1 en humanos.

2.3.20. Finalmente, la solicitante resalta que D2 enseña que dos de las mutaciones E2 que surgieron durante el pasaje en cultivo celular eran inmunogénicas (por ejemplo, provocaron inmunidad protectora) (p.2, columna derecha):

"En particular, identificamos una nueva mutación en la posición 79 de E2, que aumentó la atenuación de la mutación 82R en E2, la cual se presentó en el LAV 181/25, pero no disminuyó la inmunogenicidad o la eficacia protectora" [énfasis añadido].

Sin embargo, sobre las otras mutaciones observadas, incluidas G55R y E168K, únicamente se dice que *"(...) confieren virulencia reducida en un modelo murino de enfermedad musculoesquelética (TME)..."*.

Por ende, la inmunogenicidad y la eficacia protectora no se probaron para los mutantes G55R y E168K, sino solo para los mutantes LR-82R y LR-79K (Fig. 9, D2).

2.3.21. La solicitante establece que, curiosamente, el mutante LR-79K, con sus demostradas propiedades inmunogénicas y protectoras, se encontraba altamente atenuado (ver Fig. 3 en la que no se observó el MSD inducido por LR-79K) y su distribución tras la inoculación subcutánea fue significativamente retardada (Fig. 8). Por el contrario, tanto los mutantes LR-168K como LR-55R causaron un MSD que solo se atenuó parcialmente (Fig. 3) y ambos mutantes se distribuyeron mejor después de la administración subcutánea (Fig. 8). Ambos parámetros podrían llevar a la persona normalmente versada en la materia, en ausencia de datos reales *in vivo* como los que se muestran en la Fig. 9, a concluir que las mutaciones E168K y G55R no afectarían sustancialmente la inmunogenicidad del virus CHIKV-LR. Las observaciones realizadas durante el curso de la invención actual, sin embargo, han demostrado exactamente lo contrario. Cuando cualquiera de estas mutaciones surge en el contexto del CHIKV-Δ5nsP3, se suprime la inmunogenicidad (Tabla 4). Por consiguiente, no se puede afirmar que D2 proporcione ninguna motivación razonable para desarrollar un proceso para proporcionar un CHIKV-Δ5nsP3 producido de tal manera que se minimice la presencia de mutaciones reductoras de inmunogenicidad en la proteína E2. Este objetivo se definió únicamente por las observaciones realizadas durante el curso de la invención actual.

2.3.22. Con respecto al documento D3 citado por el Despacho, este documento se refiere a formulación de una vacuna inmunogénica que comprende el virus de Chikungunya inactivado, purificado y estable, mencionando que la composición esta formulado con excipientes farmacéuticamente aceptables para su aplicación en seres humanos. La combinación de las enseñanzas de D1 y D3 no lleva a la composición farmacéutica tal y como se encuentra reclamada en la reivindicación 3, dado que los porcentajes aquí reclamados difieren de aquellos presentados en el documento D3. La composición descrita en el documento D3 no es una composición farmacéutica como si lo es la composición descrita en la reivindicación 3; la solicitante argumenta que D1 solo realiza pasajes de CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero para verificar la estabilidad de la eliminación de la región codificante de nsP3 (pág. 2589, col. 1, párrafo 4 de D1). Como tal, el pasaje fue realizado únicamente para fines de **análisis**, y no hay evidencia de que se haya incorporado a una composición farmacéutica como la descrita en la reivindicación 3; adicionalmente, dado que el documento D3 tampoco describe una composición farmacéutica en donde: *“30% a 99% de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2”*; no es dable haber encontrado este rango particular a partir de D1 y D3.

2.3.23. Teniendo en cuenta lo anterior, las reivindicaciones independientes, así como sus reivindicaciones dependientes, cuentan con nivel inventivo frente a las invenciones reclamadas en D1, D2 y D3.

3. Se presenta junto con este escrito un capítulo reivindicatorio y un capítulo descriptivo modificados, en donde se incluyen los cambios expuestos en el presente documento. Para facilidad de análisis, se incluye además una versión de las reivindicaciones y descripción con los cambios resaltados. La solicitante presenta el pago de tasa por modificación de las reivindicaciones y por 19 reivindicaciones que se aumentan, dado que el capítulo reivindicatorio adjunto contiene 54 reivindicaciones y la solicitante ya había pagado 25 reivindicaciones adicionales el día 21 de febrero de 2020.

4. Antecedente de patentabilidad – patente paralela en Estados Unidos de América

4.1. Aprovecho esta oportunidad para mencionar al Examinador que la solicitud de patente estadounidense, paralela a esta solicitud colombiana, fue recientemente otorgada y se le asignó el número de patente US11,357,846. Aun cuando entiendo que las decisiones de otras oficinas de patentes no obligan a la SIC para actuar en el mismo sentido, lo que sí es un hecho es que esta patente fue examinada bajo los mismos tres requisitos de patentabilidad y que según se listan en las referencias, los tres documentos citados por arte previo relevante también fueron revisados por el examinador de la Oficina de Estados Unidos.

5. Por las razones previamente expresadas, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio

de patente de invención a este nuevo invento, dado que cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

6. Anexos

- 6.1.** Anexo 01. Reivindicaciones modificadas en limpio
- 6.2.** Anexo 02. Reivindicaciones modificadas marcadas
- 6.3.** Anexo 03. Comunicado de prensa anexo de Valneva con fecha del 18 de noviembre de 2019
- 6.4.** Anexo 04. Pohjala L et al. "Inhibitors of Alphavirus Entry and Replication Identified with a Stable Chikungunya Replicon Cell Line and Virus-Based Assays" PLoS ONE 6(12): e28923. doi:10.1371/journal.pone.0028923 Diciembre 2011
- 6.5.** Anexo 05. Liljeström y Garoff, "A new generation of animal cell expression vectors based on the semliki forest virus replicon" Nature Biotechnology , volume 9, Diciembre 1991
- 6.6.** Anexo 06. Gardner et al. "Interferon-alpha/beta deficiency greatly exacerbates arthritogenic disease in mice infected with wild-type chikungunya virus but not with the cell culture-adapted live-attenuated 181/25 vaccine candidate" Virology 425 páginas 103 - 112, 2012
- 6.7.** Anexo 07. Patente US11,357,846

Atentamente,



ANDREA TOBOS MATEUS

C.C. 52.223.325 de Bogotá

T.P. 148648