

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Señores
VALNEVA SE

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL VIRUS CHIKUNGUNYA INMUNOGÉNICO CHIKV-DELTA5NSP3 Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/EP2018/075392

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 19 de septiembre de 2018.

PRIORIDAD: EP 17192374.1 21 de septiembre de 2017.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 25 de julio de 2022 bajo el número N° NC2020/0001927, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de una vacuna para prevenir o reducir los signos o síntomas de la enfermedad causada por el virus Chikungunya (CHIKV por sus siglas en inglés).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una composición farmacéutica caracterizada porque comprende (i) partículas de Chikungunya inmunogénico CHIKV-Δ5nsP3, que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1, que expresa una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y (ii) partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que comprenden una mutación reductora de la inmunogenicidad comparada con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, en donde dicha mutación cubre las regiones genómicas que codifican los aminoácidos 55 o 168.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio N° NC2020/0001927 presentado el 25 de julio de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

Las reivindicaciones 3 a 15 no son claras porque mencionan en donde *"en donde 30 a 99%"* ó *"caracterizada porque 50 a 99%", "porque 75% a 99%", "porque 90% a 99%", "porque 1% a 50%", "porque 1% a 25%", "porque 1% a 10%", "porque un 1% a 50%", "porque 5% a 30%", "porque 10% a 20%", "de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición expresan una proteína estructural E2"*, lo cual no es claro porque existen muchos rangos o posibilidades de porcentaje para las partículas de virus que expresan la proteína. Se sugiere dejar un solo rango que defina el porcentaje de partículas de la CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición que expresan una proteína estructural E2 de acuerdo con lo soportado en el capítulo descriptivo.

Las reivindicaciones 7, 8, 9, 13 – 15, 24 y 25 no son claras porque mencionan *"mutación reductora de la inmunogenicidad"* pero no mencionan cual es la mutación reductora de inmunogenicidad, se sugiere incluir la mutación reductora de la inmunogenicidad. Además, las reivindicaciones 7, 9, 13 no son coherentes en su dependencia de la reivindicación 3 porque mencionan que 1% a 50% de las partículas expresan una proteína E2 que tiene una mutación, pero la reivindicación 3 establece que 30 a 99% de las partículas expresan la proteína E2 de SEQ ID NO: 2 nativa. De manera que máximo 29% de las partículas pueden contener una mutación. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 26 no es clara porque menciona *"en donde tal cantidad efectiva se define como mínimo 10², mínimo 10³, mínimo 10⁴, mínimo 10⁵, mínimo 10⁶, preferiblemente mínimo 10³ partículas de CHIKV-Δ5nsP3"* donde la expresión *"mínimo"* es imprecisa y no permite definir cuál es el rango de la cantidad de partículas de virus que lleva la composición, definiendo un rango muy amplio del mismo. Se sugiere eliminar el término *"mínimo"* y dejar un único rango de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

En las reivindicaciones 13 a 15 y 26, la expresión: *"preferiblemente"* y en las reivindicaciones 17 a 22 la expresión *"por ejemplo"*, precediendo una característica no son limitativos, porque hacen opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación.

La reivindicación 28 no es clara porque hace alusión a un proceso definido por dos etapas, pero no menciona las condiciones técnicas esenciales del proceso, como las correspondientes al crecimiento de la línea celular con las partículas de virus, ni menciona cual es dicha línea celular, pero debido a que esta es una reivindicación independiente debería incluir todas las condiciones esenciales del proceso. Se sugiere incluir las condiciones técnicas esenciales del proceso de acuerdo con lo divulgado en el capítulo descriptivo. Además, la expresión *"las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se hacen crecer en células hospederas de tal forma que se minimiza la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus"* es un resultado a alcanzar que no define el proceso ni las condiciones en que se lleva a cabo. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las condiciones técnicas esenciales del proceso.

Página 2 de 27

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Las reivindicaciones 29 y 30 no son claras porque mencionan que “se usa un pasaje 2 (P2) del virus CHIKV-Δ5nsP3” y “se usa un pasaje 3 (P3) de partículas”, pero no se entiende si se realizan dos y tres pasajes de las partículas en la etapa ii) del método o a qué se refieren con la expresión “se usa”. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 32 no es clara porque menciona “porque la frecuencia de tales mutaciones que reducen la inmunogenicidad se reduce por 10% a 100%, 20% a 100%, 30% a 100% o 50% a 100% comparado con el pasaje de cinco o más veces”, pero los porcentajes de la reducción de la inmunogenicidad es un resultado a alcanzar, por tanto, no es una característica del proceso que lo definan, 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. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las condiciones técnicas esenciales del proceso.

La reivindicación 35 no es clara porque menciona “porque la frecuencia de tal mutación E168K de la proteína estructural E2 es de 0 a 90%, de 0 a 80%, de 0 a 70%, de 0 a 60%, de 0 a 50%, de 0 a 40%, de 0 a 30%, de 0 a 20%, 0 de 10%, en la combinación total de CHIKV-Δ5nsP3 recolectado”, pero este porcentaje no es una característica ni una condición del proceso y se considera un resultado a alcanzar, 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. Se sugiere reemplazar los resultados a alcanzar por las condiciones técnicas esenciales del proceso.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de septiembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Hallengård D., et al. <i>Journal of Virology.</i>	“Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice”	Marzo 2014
D2	Gardner C.L., et al. <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

D1¹ divulga el desarrollo y evaluación de una vacuna candidata que comprende partículas del virus Chikungunya atenuado por la deleción de una porción del gen que codifica la proteína nsP3; demostrando que las partículas virales resultantes son genéticamente estables y estimulan la producción de altos títulos de anticuerpos neutralizantes que se

¹Hallengård D., et al. (2014). Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice. *Journal of Virology*, 88(5). Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3958085/>

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

unen al virus, y generan respuestas fuertes de las células T, lo anterior, luego de la inmunización con una sola dosis en ratones C57BL/6. Así mismo, se observó que la respuesta inmune permite proteger al animal de la viremia y la altrargia por largo tiempo (Abstract).

D2² divulga un estudio donde se identificó un panel de sustituciones de un solo aminoácido en la proteína estructural E2 presente en el virus Chikungunya, las cuales pueden aumentar el potencial electrostático de la proteína. Los resultados obtenidos demuestran que el aumento de la carga positiva de la proteína E2 resultan en la atenuación del virus, pero igualmente, con capacidad para generar una respuesta inmune en ratones (Abstract y pág. 14, Col. Der.).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 28 (Radicado N° NC2020/0001927 del 25 de julio de 2022) se refiere a: *“Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (...).”* A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, caracterizado porque comprende las etapas de:	Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.)
i) hacer crecer en una línea celular partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 con una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 1; y	Se hace partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 crecer en una línea celular (Pág. 2859, Col. Izq.).
ii) realizar pasajes de dichas CHIKV-Δ5nsP3 un máximo de 5 veces después del rescate viral.	Se realizan pasajes de dichas CHIKV-Δ5nsP3 un máximo de 5 veces después del rescate viral (Pág. 2859, Col. Izq.).

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 28 no es nueva.

Adicionalmente, D1 menciona que se realizaron cinco pases en las células hospederas encontrando 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

²Gardner C.L., et al. (2014). Deliberate Attenuation of Chikungunya Virus by Adaptation to Heparan Sulfate Dependent Infectivity: A Model for Rational Arboviral Vaccine Design. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 8(2). Recuperado desde: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002719>

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

para prevenir la enfermedad provocada por el virus Chikungunya (Abstract).

Las reivindicaciones dependientes 29 a 32, 37, 46, 48 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2020/0001927 del 25 de julio de 2022) se refiere a: “Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende	Una composición que comprende (Abstract)	Partículas del virus Chikungunya caracterizado por (Pág. 2, Col. Der.):
(i) partículas de Chikunguya inmunogénico CHIKV-Δ5nsP3, que comprende la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1, que expresa una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y	Partículas del virus de 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 CHIKV-Δ5nsP3 y que expresa la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.). Donde las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.)	Partículas del virus CHIKVLR expresan una proteína estructural E2 (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 reductora de la inmunogenicidad comparada con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, en donde dicha mutación cubre las regiones genómicas que codifican los aminoácidos 55 o 168.	Partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.). No menciona que E2 tenga mutaciones.	Las partículas del virus CHIKVLR expresan una proteína estructural E2 con una mutación que comprende las mutaciones en los aminoácidos 55 o 168 (Pág. 2, Col. Der., pág. 4, Col. Der. Pág. 5, Tabla 1).

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) y posteriormente, se llevó 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 1 y la composición divulgada en D1, consiste en que la composición de la solicitud incluye partículas de

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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 en los aminoácidos 55 o 168.

No hay evidencia de que el incluir específicamente partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que tienen al menos una mutación en los aminoácidos 55 o 168 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.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar una composición alternativa?

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) pero además se identificaron mutaciones en E2 que aumentan la atenuación sobre mutaciones que disminuyen la inmunogenicidad (Pág. 2, 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).

Adicionalmente, debe mencionarse 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)³.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: ACZ98835.1	100.00	100.00
2: SEQIDNO2Solicitud	100.00	100.00

³ Zheng, K., et al. (2010). Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008. *Virology* 7 (8), 1 – 6. Recuperado desde: <https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-7-8#citeas>

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	MEFIPTQTFFYNRRYQPRPWTPRSTIQIIRPRPRPQAGQLAQLISAVNKLTMRAVPQQK	60 0
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	PRNRKNKKQKQKQAPQNNNTNQKQPPKKKPAQKKKKPGRRERMCMKIENDCIFEVKHE	120 0
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	GKVTGYACLVGDKVMKPAHVKGTDNADLAKLAFKRSSKYDLECAQIPVHMKSDASKFTH	180 0
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	EKPEGYYNHHGAVQYSGGRFTIPTGAGKPGDSGRPIFDNKGRRVVAIVLGGANEGARTAL	240 0
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	SVVTWVKDIVTKITPEGAEEWSLAIPVMCLLANTTFPCSQPPCTPCCYEKEPEETLRMLE	300 0
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	DNVMRPGYYQLLQASLTCSPHRQRSTKDNFNVYKATRPYLAHCPDCGEGHSCHSPVALE -----stkdnfnvykatrpylahcpdcgeghschspvale *****	360 35
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	RIRNEATDGTLLKIQVSLQIGIKTDDSHDWTKLRYMDNHMPADAERAGLFVRTSAPCTITG rirneatdgtllkiqvsllqigiktdddshdwtklrymdnhmpadaeraglfvrtsapctitg *****	420 95
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	TMGHFILARCPKGETLTVGFTDSRKISHSCTHPFHDPPIVIGREKFHSRPQHGLPCST tmghfilarcpkgetltvgftdsrkishscthpfhddppvigrekfhsrpqhgkelpcst *****	480 155
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	YVQSTAATTEIEVHMPPDTPDHTLMSQQSGNVKITVNGQTVRYKCNCGGSGNEGLTTTDK yvqstaatteievhmppdtpdhtlmsqsgsnvkitvngqtvrykcncggsneglitttdk *****	540 215
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	VINNCKVDQCHAAVTNHKKWQYNSPLVPRNAELGDRKGKIHIPFPLANVTCRVKARNPT vinnckvdqchaavtnhkkwqynsplvprnaelgdrkgkihipfplanvtrcvpkarnpt *****	600 275
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	VTYGNQVIMLLYPDHPTLLSYRNMGEENPYQEEVWMHKKKEVWLTVPTEGLEVTWGNNEP vtygnqvimllypdhptllsynrmgeepnyqeevwmhkkkevltvpteglevtwgnnep *****	660 335
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	YKYWPQLSTNGTAHGHPEIILYYYELYPTMTVVVSVATFILLSMVGMAAGMCMCARRR ykywpqlstngtahghpheiillyyelyptmtvvvsvatfillsmvgmaagmcmcarrr *****	720 395
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	CITPYELTPGATVPFLLSLICIRTAKAATYQEAAYILWNEQQPLFNLQALIPLAALIL citpyeltpgatvpfllslircirtaka----- *****	780 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	CNCLRLPLCCCKTLAFLAVMSVGAHTVSAYEHVTVIPNTVGVPKTLVNRPGYSPMVLHM	840 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	ELLSVTLEPTLSLDYITCEYKTVIPSPYVKCCGTAECKDKNLPDYSCKVFTGVYPFMWGG	900 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	AYCFCDAAENTQLSEAHVEKSECKTEFASAYRAHTASASAKRLVLYQGNNITVTAYANGD	960 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	HAVTVKDAKFIVGPMSSAWTPFDNKIVVYKGDVYVMDYPPFGAGRPGQFGDIQSRTPESK	1020 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	DVYANTQLVLQRPAAAGTVHPYSQAPSGFKYMLKERGASLQHTAPFGCQIATNPVRAVNC	1080 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	AVGNMPSIDIPEAAFTRVVDAPSLTDMSCVEPACTHSSDFGGVAIIKYAASKGKCAVH	1140 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	SMTNAVITIREAEIEVEGNSQLQISFSTALASAEFRVQVCSTQVHCAAECHPPKDHIVNYP	1200 423
ACZ98835.1 SEQIDNO2Solicitud	ASHTTLGVQDISATAMSWQKITGGVGLVVAALILIVLVCVSFSRH	1248 423

Alineamiento 1: Entre la SEQ ID NO: 2 y la secuencia ACZ98835.1 del estado de la técnica

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las mutaciones en la proteína estructural E2 del virus Chikungunya en los aminoácidos 55 y 168 mencionadas en D2 en la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, 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 sola dosis (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 (sustituidos 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.).

Por otra parte, 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.).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 27 y 53 a 54 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación dependiente 33 (Radicado N° NC2020/0001927 del 25 de julio de 2022) se refiere a: *“El proceso de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque tales mutaciones reductoras de la inmunogenicidad localizadas en la proteína estructural E2, se seleccionan a partir de G55R y E168K (...)”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2,	Un proceso para producir una composición que comprende partículas de CHIKVΔ5nsP3, que expresan una proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq). No menciona la secuencia de aminoácidos.	Un proceso para producir partículas del virus Chikungunya caracterizado por (Pág. 2, Col. Der.). En donde las partículas del virus Chikungunya expresando una proteína estructural E2 (Pág. 2, Col. Der.). No menciona la secuencia de aminoácidos.:
en donde las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se hacen crecer en células hospederas, caracterizado porque comprende las etapas de:	En donde las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se hacen crecer en células hospederas (Pág. 2859, Col. Izq). No menciona minimizar la presencia de	En donde las partículas del virus Chikungunya se hacen crecer en las células hospederas de tal forma para minimizar la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

	mutaciones que reducen la inmunogenicidad.	virus (Pág. 7, Col. Der. y Pág. 13, Col. Izq)
i) hacer crecer en una línea celular partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 con una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 1; y	Hacer crecer CHIKV-Δ5nsP3 en células hospederas (Pág. 2859, Col. Izq).	Hacer crecer las partículas virales en células hospederas de (Pág. 7, Col. Der. y Pág. 13, Col. Izq)
ii) realizar pasajes de dichas CHIKV-Δ5nsP3 un máximo de 5 veces después del rescate viral.	Realizar pasajes de dichas partículas CHIKV-Δ5nsP3 5 veces después del rescate viral para determinar la estabilidad (Págs. 2 y 3, secciones <i>In vitro passage</i> y <i>5nsP3 and 6K mutants are stable and attenuated in vitro</i>).	Realizar pasajes de dichas partículas un máximo de 10 veces después del rescate viral donde se tuvieron en cuenta los pasajes P5 y P10 para estudiar la presencia de mutaciones en la proteína estructural E2 (Págs. 2 y 3, sección - <i>In vitro passage</i>).
caracterizado porque tales mutaciones localizadas en la proteína estructural E2, se seleccionan a partir de G55R y E168K	No menciona mutaciones en la proteína E2.	Después de realizar dos y tres pasajes las mutaciones G55R y E168K aparecen sobre la proteína estructural E2 (Pág. 4, Col. Der, Pág. 5, Col. Izq, Tabla 1).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 33, 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). Adicionalmente, para evaluar la estabilidad del virus se realizaron 5 pasajes en serie en células Vero a una multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 UFP/célula, encontrando estabilidad (Págs. 2 y 3, secciones *In vitro passage* y *5nsP3 and 6K mutants are stable and attenuated in vitro*).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 33 y el proceso divulgado en D1, consiste en las mutaciones reductoras de la inmunogenicidad localizadas en la proteína estructural E2 de CHIKV-Δ5nsP3, que se seleccionan a partir de G55R y E168K.

No hay evidencia de que el incluir específicamente mutaciones reductoras de la inmunogenicidad localizadas en la proteína estructural E2, seleccionadas a partir de G55R y E168K, 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).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el proceso de producción de la composición de CHIKV-Δ5nsP3 conocido en D1 con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Sin embargo, la presencia de mutaciones reductoras de la inmunogenicidad localizadas en la proteína estructural E2 de CHIKV-Δ5nsP3, seleccionadas a partir de G55R y E168K, 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 en pasajes secuenciales de tal forma de encontrar aquellos donde se 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). Mencionando, además, que la acumulación de mutaciones en la proteína E2 para diferentes virus a lo largo de los pasajes ha sido descrita ampliamente en previos trabajos y que el interés de sustituciones de aminoácidos que aumenten la carga positiva neta en ciertas regiones de E2 es porque estas pueden incrementar drásticamente la infectividad de las partículas en las células cultivadas (Pág. 2, Col. Izq).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a realizar un número máximo de 3 o 2 pasajes para reducir la presencia de mutaciones G55R y E168K que reducen la inmunogenicidad como lo sugiere D2 en el proceso de producción de la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 33. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 34 a 36, 38 a 45, 47 y 49 a 52 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 33, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Hallengård D., <i>et al.</i> <i>Journal of Virology.</i>	28 a 32, 37, 46, 48	Novedad
		1 a 27, 33 a 36, 38 a 45, 47 y 49 a 52, 53 y 54	Nivel inventivo
D2	Gardner C.L., <i>et al.</i> <i>PLOS Neglected Tropical Diseases.</i>	1 a 27, 33 a 36, 38 a 45, 47 y 49 a 52, 53 y 54	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a claridad de las reivindicaciones

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud menciona *“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” (...) “La solicitante acepta la sugerencia de la Examinadora, tal como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado” (...) “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” (...) “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” (...)*

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

No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún continúa, en la medida que la composición de partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se caracteriza por los porcentajes de partículas que expresan la proteína E2, dado que se trata de un parámetro inusual, adicionalmente, el solicitante menciona de manera explícita en las reivindicaciones 3 a 15 diferentes porcentajes como son “en donde 30 a 99%” ó “caracterizada porque 50 a 99%”, “porque 75% a 99%”, “porque 90% a 99%”, “porque 1% a 50%”, “porque 1% a 25%”, “porque 1% a 10%”, “porque un 1% a 50%”, “porque 5% a 30%”, “porque 10% a 20%” “de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición expresan una proteína estructural E2”, lo cual lleva a pensar que cualquier porcentaje es válido y por tanto, no se hace explícito en el capítulo

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

descriptivo finalmente cuál es el porcentaje de partículas que expresan dicha proteína E2.

El solicitante afirma que *“La Examinadora objeta la expresión “un máximo de” en las reivindicaciones 5, 6, 26 y 31, por considerarla imprecisa. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante reemplaza la expresión considerada imprecisa por rangos exactos en las reivindicaciones 5 y 6. 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” (...)* *“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. (...)* *“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” (...)* *“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” (...)* *“Por otra parte, la solicitante insiste en los rangos de la reivindicación 7” (...)* *“El término “preferiblemente” fue eliminado en las reivindicaciones y se añadieron nuevas reivindicaciones dependientes para los rangos preferidos” (...)* *“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”.*

Se aclara que, el capítulo presentado en el escrito radicado bajo el numero N° NC2020/0001927 el 25 de julio de 2022 aún presenta reivindicaciones con el término “preferiblemente” lo que hace las características opcionales como se evidencia en el numeral 4.1 del presente oficio.

El solicitante afirma que *“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” (...)* *“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” (...)* *“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” (...)* *“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” (...)* *“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 todas las*



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

características técnicas esenciales de la composición farmacéutica. De igual manera, se han incluido reivindicaciones dependientes para reclamar los rangos definidos en la reivindicación 9 de manera independiente (...)

Se aclara que, aún el nuevo capítulo reivindicatorio, específicamente las reivindicaciones 7, 8, 9, 13 – 15, 24 y 25 se refieren únicamente a la siguiente frase "*mutación reductora de la inmunogenicidad*", la cual no define las mutaciones específicas que reducen la inmunogenicidad.

El solicitante adiciona que "*La Examinadora mantiene que la reivindicación 13 no es clara porque menciona la palabra "mínimo", la cual es imprecisa. 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*" (...) "*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*" (...) "*En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante elimina la reivindicación objetada*" (...) "*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. 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. 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*".

Se aclara que, el nuevo capítulo reivindicatorio sigue presentando términos imprecisos los cuales restan claridad a las reivindicaciones e impiden distinguir la materia reclamada del estado de la técnica. Como es el caso de la reivindicación 26 que reclama la cantidad de partículas virales en la composición, la cual debería ser una característica esencial de la misma. Sin embargo, el solicitante presenta muchos valores de concentración de virus precedido del término al menos, esto impide definir claramente el alcance de la materia que se desea proteger.

(...) "*La Examinadora asevera que las reivindicaciones 16, 19 y 21 a 24 no son claras porque mencionan a frase "mutaciones que reducen la inmunogenicidad", lo cual es un resultado a alcanzar. 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*" (...) "*La Examinadora informa que las reivindicaciones 16, 18 y 19 mencionan un procedimiento, pero este no se define mediante una secuencia lógica de etapas. 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. 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*" (...) "*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. Adicionalmente, la Examinadora objeta*



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

la expresión “menos de” la cual es imprecisa. La solicitante elimina la reivindicación objetada como se evidencia en el capítulo reivindicatorio modificado presentado” (...).

Se aclara que a pesar de que el nuevo capítulo reivindicatorio permite superar algunas objeciones de claridad, aún se siguen presentando algunas como la expresión “*mutaciones reductoras de la inmunogenicidad*”, que no define de forma específica las mutaciones a las que se refiere. El proceso mencionado en la reivindicación 28 está definido por dos etapas, pero no menciona las condiciones técnicas esenciales del proceso, como las correspondientes al crecimiento de la línea celular con las partículas de virus, ni menciona cual es dicha línea celular, pero la reivindicación 28 es una reivindicación independiente de proceso, por lo cual debe contener todas las características técnicas esenciales, que son las etapas y condiciones en que se llevan a cabo.

El solicitante argumenta que, “*La Examinadora sugiere cambiar la expresión “la secuencia de polinucleótidos” en las reivindicaciones 10, 18, 20 y 26 por “la secuencia de nucleótidos”. La solicitante acepta la sugerencia de la Examinadora y realiza los cambios apropiados. (...) “La Examinadora objeta la expresión “o más veces” de las reivindicaciones 20 y 21 al considerarla imprecisa. 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”. (...) “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. 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)” (...) “Se acepta la sugerencia de la Examinadora dirigida a la reivindicación 24” (...) “La Examinadora objeta el término “preferiblemente” de las reivindicaciones 26, 27, 28 y 31. En respuesta a la objeción de la Examinadora, la solicitante incluye las modalidades preferentes en reivindicaciones dependientes.” (...) “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. Además, la Examinadora indica que la reivindicación no es clara porque menciona el término “and” cuando debería ser “y”. 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”. Adicionalmente, la solicitante corrige el error de traducción” (...) “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. 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”.*

Se aclara que, la expresión “o más veces” impide distinguir el proceso reclamado del estado de la técnica pues no es claro cuál es el número de pasajes final del proceso, así mismo, la reivindicación 28 no es clara porque hace alusión a un proceso definido por dos etapas, pero no menciona las condiciones técnicas esenciales del proceso, como las correspondientes al crecimiento de la línea celular con las partículas de virus, ni menciona cual es dicha línea celular. Por tanto, esta oficina considera que las condiciones técnicas esenciales del proceso no se presentan, pero, además, la frecuencia de las mutaciones no es una condición técnica esencial del proceso.

Página 14 de 27



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Argumentos respecto a nivel inventivo

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a nivel inventivo de la solicitud menciona “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.”.

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 (...)."

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

(...) 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). 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)”.



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

En respuesta a los argumentos del solicitante, se debe mencionar en primer lugar que el problema que se pretende resolver es *“la necesidad de una vacuna para prevenir o reducir los signos o síntomas de la enfermedad causada por el virus Chikungunya (CHIKV por sus siglas en inglés)”*, en este sentido, D1 ya proporcionaba una composición que comprende partículas del virus Chikungunya atenuado, genéticamente estable, altamente inmunogénico y que produce una respuesta inmune duradera con una sola dosis (Abstract), donde el virus es CHIKV-Δ5nsP3, que de acuerdo con el mismo documento es un mutante que presenta delección de la región de codificación de nsP3 (página 2589, col. Izq), por tanto, el problema objeto de la invención ya era solucionado por D1.

De otra parte, la inmunogenicidad es la capacidad, en este caso de la vacuna, de activar el sistema inmune e inducir una respuesta de este, es claro que dicha inmunogenicidad es una característica deseable, por lo cual se entiende que una mutación reductora de la inmunogenicidad es una característica indeseable de la composición. En este sentido, no es claro por qué en el capítulo reivindicatorio se reclama que la composición presente partículas de virus que expresan la proteína estructural E2 que comprende mutaciones reductoras de la inmunogenicidad como es el caso de las presentadas en las posiciones 55 y 168. Justamente, en el documento D2 se indica que estas son mutaciones indeseadas que se consiguen por acumulación durante los pasajes del virus y que es necesario buscar mutaciones que contrarresten o que una forma de minimizar las mutaciones que disminuyen la inmunogenicidad está dada porque el número de pasajes de cultivo de las células hospederas debe ser menos que cinco (Pág. 4, Col. Der., Pág. 7, Col. Der. y Pág. 13, Col. Izq, Tabla. 1).

Así las cosas, se considera que la composición farmacéutica carece de nivel inventivo, dado que la combinación de los documentos D1 y D2 si motivarían a una persona normalmente versada en la materia a incluir el número de pasajes presentados en D1 o en D2 con el fin de evitar que se acumulen las mutaciones en la proteína estructural E2 del virus Chikungunya que reducen la inmunogenicidad del mismo, y que corresponden a los aminoácidos 55 y 168 que ya habían sido previamente mencionadas en D2 (Tabla 1).

Contrario al argumento del solicitante, de que la composición de D1 no es la misma reclamada en el objeto de la solicitud, es claro que la composición de D1 si comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 y aunque D1 no menciona las mutaciones reductoras de la inmunogenicidad, si muestra que se hacen cinco pasajes en células Vero, los cuales son el mismo número de pasajes que se mencionan en la solicitud y es la misma línea celular, así mismo, como en el capítulo reivindicatorio no se muestran cuáles son las condiciones técnicas esenciales del proceso de la invención, no es posible distinguir esta del estado de la técnica razón por la cual, teniendo en cuenta las modificaciones al capítulo reivindicatorio, el documento D1 afecta la novedad del método reclamado en la reivindicación 28, toda vez que, como ya se mencionó, las dos etapas que lo caracterizan son anticipadas por dicho documento. En este mismo sentido, dada la modificación a la reivindicación 28 (antes Reiv. 16) la *“condición”* mencionada por el solicitante y que se refiere a *“se hacen crecer en células hospederas de tal forma que se minimiza la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus”* corresponde a un resultado a alcanzar y no es una característica técnica esencial del método. Así, teniendo en cuenta que las características técnicas esenciales del método son las etapas i) y ii) ahora mencionadas, estas se encuentran anticipadas en el documento D1, por lo cual el método carece de novedad.



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Ahora bien, respecto a la reivindicación 33, si bien el documento D1 no menciona las mutaciones, el documento D2 ya señala que las mutaciones reductoras de la inmunogenicidad en los aminoácidos 55 y 168 son obtenidas de manera espontánea por un proceso de acumulación durante los pasajes de las células hospederas del virus, por lo cual, con el fin de evitar que dichas mutaciones se presenten, se propone el uso de menos pasajes, de hecho en el mismo D2 se menciona que las mutaciones G55R y E168K tienden a ocurrir entre el segundo y el tercer pase consecutivo respectivamente (Pág. 4, Col. Der y pág. 5, Tabla 1).

De otra parte, D1 muestra que una composición del virus CHIKV-Δ5nsP3 es obtenida en dicho documento postulándolo como una vacuna, debido a su efecto inmunogénico y su estabilidad genética, por lo cual no es claro los argumentos del solicitante en atención a las técnicas que se usan para obtener dicho mutante y que están soportados en documentos previos a D1 (Figs. 1 y 4, Pág. 2861, sección - 5nsP3 and 6K mutants induce strong humoral and cellular immune responses in C57BL/6 mice). Además, pese a que D1 no enseña las mutaciones reductoras de inmunogenicidad, no se observa algún efecto deseable que se obtenga de las mutaciones G55R y E168K frente a la composición de D1, reiterando que el problema que pretende resolver la invención de la solicitud ya es resuelto con dicha composición divulgada en el mismo documento. Estas mutaciones ya eran divulgadas en D2 donde además de reconocer su aparición desde el segundo pasaje, esta situación no solamente ha sido descubierta para este virus si no para otros virus en la proteína estructural E2, por tanto, como el virus CHIKV-Δ5nsP3 originalmente no tiene ninguna mutación en E2, se espera que las mutaciones resultantes en dicha proteína sean producto de los pasajes que se realizan de las células hospederas (Pág. 2, Col. Izq). Por tanto, esta oficina considera que la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 conduciría a una persona versada en la materia a la obtención de la composición y el proceso reclamado en la solicitud.

El solicitante añade que, *“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”*.

Se aclara que, aunque los pasajes realizados en las células Vero en el documento D1 son para evaluar estabilidad de la mutación en CHIKV-Δ5nsP3, se debe reconocer que ya estaba divulgado en este documento que se podían realizar cinco pases y esto es complementado con lo divulgado en D2, donde se mencionan que las mutaciones G55R y E168K tienden a ocurrir entre el segundo y el tercer pase consecutivo, respectivamente, por lo cual es importante el número de pasajes de las células hospederas debido a la acumulación de mutaciones que conducen a la disminución de la inmunogenicidad (Pág. 4, Col. Der y pág. 5, Tabla 1). Además, contrario a lo argumentado por el solicitante, la composición de D1 sí puede considerarse farmacéutica en el caso que comprende el principio activo, en este caso las partículas del virus inmunogénico CHIKV-Δ5nsP3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable que corresponde a buffer fosfato salino (PBS) y dicha composición pudo llevarse a la fase experimental con ratones hembra C57BL/6 (Pág. 2859, Col. Der.), por lo cual no es claro por qué se argumenta por parte del solicitante que dicha composición no puede ser administrada a un sujeto, pues en el mismo documento se menciona que las partículas virales que son comprendidas en dicha composición son genéticamente estables, atenuadas, altamente inmunogénicas y



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

confieren 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, Figs. 1 y 4).

El solicitante adiciona que *“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” (...)*

(...) “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”

En respuesta a este argumento, se debe mencionar que a pesar de que el paso de realizar cinco pasajes de las células hospederas de CHIKV-Δ5nsP3 en D1 no hubiera tenido como finalidad encontrar mutaciones reductoras de inmunogenicidad, es claro que el proceso de producción de virus en esencia involucra realizar los pasajes y por tanto, se esperaría la presencia de mutaciones reductoras de la inmunogenicidad como lo demuestra el solicitante, aun así, pese a los pasajes realizados en D1 no se evidenció que la composición perdiera la inmunogenicidad y por tanto, no se observa el efecto ventajoso de la composición de la solicitud respecto a la composición divulgada en D1.

Se reitera que contrario a lo argumentado por el solicitante, las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 en D1 si fueron incluidas en una composición que puede ser suministrada a un sujeto (Pág. 2859, Col. Der). En términos de las mutaciones que se presentan en los pasajes que reclama el solicitante, esta oficina reconoce que la composición de D1 difiere de la composición de la solicitud en la presencia de las mutaciones que reducen la inmunogenicidad, dado que no es posible afirmar que la composición de D1 muestra esos porcentajes de heterogeneidad que argumenta el solicitante pues no hay ninguna prueba en dicho documento que lo sustente. Además, de acuerdo con lo mostrado en D1, la composición no perdió o se redujo en términos de inmunogenicidad y por lo contrario siempre fue estable y altamente inmunogénica (Fig. 4). En tanto, que D2 si muestra que las mutaciones G55R y E168K en la proteína E2 empiezan a aparecer incluso en los pasajes 2 y 3 (Pág. 4, Col. Der y pág. 5, Tabla 1). Por tanto, con las enseñanzas de D1 y D2 se evidencia la importancia de los pasajes sobre la inmunogenicidad y por qué no deberían ser más de cinco.

El solicitante argumenta que, *“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*



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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".

(...) "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".

Se aclara que aunque se muestre en D2 una adaptación del virus a la célula, esto no determina necesariamente el producto de la aparición de las mutaciones en la proteína estructural E2, puesto que el pasaje secuencial de células hospederas permitieron identificar mutaciones claves que eran acumuladas durante dichos pasajes, es así como en células CHOK1 se identificó para el segundo pasaje la mutación en la posición 55 y en el tercer pasaje la mutación en el aminoácido 168, lo cual fue también encontrado por el solicitante en células Vero. Además, el documento D2 menciona que la mutación E55R en células Vero también redujo la infectividad (Pág. 7, Col. Der.). De esta forma, se identificaron siete cambios de aminoácidos en las proteínas E2 de las poblaciones de virus pasadas por cultivos celulares, cuatro de los cuales sustituyeron un residuo con carga neutra o negativa por uno con carga positiva (G a R en E2-55; E a K en E2-79, S a R en E2-159 y E a K en E2-168), mientras que un quinto eliminó un aminoácido cargado negativamente (E2-Δ166E). (Pág. 4, sección - E2 glycoprotein electrostatic potential is altered by the cell culture-adaptive mutations). Estas mutaciones tuvieron algún efecto sobre el potencial electrostático de la proteína E2 el cual se vio afectado (Fig. 2), pero además, se observaron diferentes grados y patrones de atenuación de los virus mutantes en relación al silvestre, es el caso de aquellos que presentaron una atenuación parcial como el mutante LR-168K que se retrasó 24h y se atenuó en 1 a 2 dpi (Figura 3C), en tanto, la mutación LR55-R no mostró retraso, pero si una inflamación significativamente menor que el virus tipo silvestre (Fig. 3D). Esto también se vio evidenciado en la pérdida de la infectividad, que en LR—55R fue mayor del 90% (Fig. 6A).

Frente a la expresión "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" presentada como hipótesis en D2, cabe aclarar que una vez fueron identificadas las mutaciones producto de los pasajes, se demostró el efecto de las mismas sobre distintas características del virus como se mencionó previamente, donde algunas de estas mutaciones tuvieron efectos sobre la atenuación del virus, pero además, para encontrar dicho efecto se elaboraron dichos mutantes de E2 y los mismos fueron evaluados, así se encontró que de las series de

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

pases de células CHO y C6/36, hubo una mutación común que altera la carga (E2-79 E-K), tres mutaciones para CHO solamente (E255 G-R, E2-159 S-R y E2-168 E-K) y una mutación exclusiva de C6/36 (deleción de E2-166E) (Tabla 1). Así, fue posible identificar un panel de mutaciones E2 que confieren reducción de la virulencia en un modelo murino de enfermedad musculoesquelética (MSD) lo cual está asociado con aspectos particulares de la dependencia de HS para apego/infectividad *in vitro* (Fig. 2, Tabla 1). Encontrado además que, la mutación en la posición 79 de E2 aumentó la atenuación sobre la mutación 82R presente en el LAV 181/25 pero no disminuyó la inmunogenicidad o eficacia protectora (Pág. 2, Col. Izq; Fig. 9). Así mismo, se encontró que, las mutaciones que confieren la mayor atenuación se asociaron con un tamaño de placa muy pequeño y sensibilidad a la competencia con el análogo de HS, la heparina (Fig. 6).

Se debe mencionar que a pesar de que D2 no muestra que dichas mutaciones estén presentes en el mutante CHIKV-Δ5nsP3, si se espera que se acumulen mutaciones sobre la proteína E2, teniendo en cuenta que no habría forma de evitarlas de acuerdo con lo reportado en el arte previo.

El solicitante argumenta que, *“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)”. 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). 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). 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 deleción atenuado CHIKV-Δ5nsP3. Dicha diferencia se resalta en la presente solicitud (pág. 59, líneas 9-25 y pág. 60, líneas 1 - 6). 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. En este orden de ideas, la solicitante expone que, el curso de la invención actual, no solo se observó que*



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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. 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”.

En respuesta al argumento del solicitante, se debe mencionar que las mutaciones G55R o E168K son reductoras de la inmunogenicidad y por tanto no son deseables de tener en la composición farmacéutica y se espera que las partículas virales que expresan la proteína E2 con las mutaciones encontradas realmente sean muy pocas, aun así, la reivindicación 7 reclama “caracterizada porque 1% a 50% de las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 presentes en la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene una mutación reductora de la inmunogenicidad”, lo cual resulta incoherente con el argumento del solicitante, en especial porque en la página 59 del capítulo descriptivo se menciona que estas dos mutaciones incluso de manera individual generan una reducción en la inmunogenicidad (Fig, 6). Estas mismas dos mutaciones se mencionan en la página 61, estableciendo que ya habían sido previamente descritas en D2 generando una atenuación de CHIKV en un modelo de ratón con niveles inferiores de viremia. Aun así, reconociendo los efectos negativos generados por dichas mutaciones en E2, el capítulo reivindicatorio modificado se presenta reclamando el virus que expresa E2 con las mismas como parte de una composición, por lo cual no es clara la ventaja técnica de la composición reclamada respecto a la divulgada en el documento D1.

Si el problema técnico era el planteado en el argumento por el solicitante, debe manifestarse que el examinador nunca encontró claro el mismo debido a la forma en que se reclamó el objeto de la solicitud en el capítulo reivindicatorio. En todo caso, pese a que no hay claridad en el capítulo reivindicatorio, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 tanto la composición como el proceso de producción de la misma carecen de nivel inventivo, en primer lugar porque las mutaciones reclamadas son espontáneas, producto de los pasajes como se había evidenciado en D2, donde ya se conocía que las mismas afectaban la inmunogenicidad, por tanto el número de pasajes era un punto clave para tener en cuenta en un proceso para la generación de la composición. Así, D2 menciona específicamente que las mutaciones 55R y 168K se acumulan luego de 2 y 3 pasajes, por lo que una persona normalmente versada en la materia se vería motivada a reducir el número de pases a máximo dos o tres con el fin de reducir la presencia de estas mutaciones.

En este mismo sentido, D1 había establecido un número de 5 pasajes del cual el solicitante argumenta que no tenían como finalidad establecer la aparición de mutaciones reductoras de la inmunogenicidad, y con cuyo argumento esta oficina no está de acuerdo, dado que podrían ser máximo cinco de acuerdo con dicho documento pues el mismo ya lo divulga. Adicionalmente, como ya se mencionó, el documento D2 aclara la importancia del número de los pasajes y su incidencia directa sobre las características de las partículas virales de la composición. Por tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 lleva a una persona versada a la materia a evaluar en cada pasaje entre 1 y 10 en cual se da la aparición de las mutaciones no deseadas.



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

El solicitante adiciona que *“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 CHIKVΔ5nsP3 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)”*.

Esta oficina aclara que en D2, además de las predicciones computacionales, se realizaron los pasajes que permitieron encontrar las mutaciones que afectan el potencial electrostático de la proteína y que además afectan la inmunogenicidad, donde es claro que las mutaciones en las posiciones 55 y 168 eran reductoras de la inmunogenicidad, en tanto la mutación en la posición 79 de E2 aumentó la atenuación sobre la mutación 82R presente en el LAV 181/25, pero no disminuyó la inmunogenicidad o eficacia protectora (Pág. 2, Col. Izq; Fig. 9). De igual manera, se aclara que una composición que comprende partículas del virus Chikungunya atenuado CHIKVΔ5nsP3, genéticamente estable, altamente inmunogénico y que produce una respuesta inmune duradera con una sola dosis, ya había sido previsto en D1 (Abstract), por lo que se reitera que no se evidencia un efecto técnico diferencial asociado a una composición como la que se reclama, la cual incluye un porcentaje de partícula con mutaciones que reducen la inmunogenicidad. Así las cosas, como D2 ya mencionaba que los pasajes son los que proporcionan la aparición espontánea de mutaciones que afectan las características de las partículas virales y que esto ya había sido ampliamente divulgado en el estado del arte (Pág. 2, Col. Izq), es posible que una persona normalmente versada en la materia buscara reducir el número de pasajes para encontrar en qué momento la frecuencia de dichas mutaciones era menor o incluso se hubiera visto motivada a realizar un único pasaje para evitar la aparición de dichas mutaciones.

El solicitante argumenta que, *“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*



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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. La Examinadora asevera que en D1 se determinó que la cantidad efectiva de virus para evitar la viremia fue de 104 PFU, a pesar de que con 105 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”.

Se aclara que, de acuerdo con la información de los resultados de D1, una sola infección con 10^4 , 10^5 , o 10^6 UFP CHIKV inoculado indujo niveles similares de viremia (Fig. 2B), además, títulos altos de IgG fueron inducidos después de la infección con las diferentes dosis de CHIKV (Fig. 2D). Por lo tanto, no es claro el argumento del solicitante, además, esta oficina reconoce la novedad de la composición, ya que D1 no menciona explícitamente la presencia de mutaciones en la proteína E2 ni su porcentaje, pero si es claro que la composición de D1 resulta ser altamente inmunogénica, por lo cual pierde objetivo incluir partículas virales que expresa una proteína E2 con mutaciones reductoras de la inmunogenicidad.

El solicitante afirma que *“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). 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 CHIKVΔ5nsP3, 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 CHIKVΔ5nsP3 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”*



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Contrario a lo afirmado por el solicitante, las mutaciones G55R y E168K si estaban divulgadas en el documento D2 (Tabla 1) y sobre las cuales D2 menciona que afecta el perfil electrostático y muestra atenuación (Fig. 2, tabla 1). Estas mutaciones y las demás encontradas tuvieron algún efecto sobre el potencial electrostático de la proteína E2 el cual se vio afectado (Fig. 2), pero además, se observaron diferentes grados y patrones de atenuación de los virus mutantes en relación al silvestre, es el caso de aquellos que presentaron una atenuación parcial como el mutante LR-168K que se retrasó 24h y se atenuó en 1 a 2 dpi (Figura 3C), en tanto, la mutación LR55-R no mostró retraso pero si una inflamación significativamente menor que el virus tipo silvestre (Fig. 3D). Esto también se vio evidenciado en la pérdida de la infectividad, que en LR—55R fue mayor del 90% (Fig. 6A). La selección de los mutantes se hizo en torno a cada una de las variables evaluadas y con los que se pretendía la pérdida de la inmunogenicidad. Lo que sí es claro es que una composición que comprende partículas de CHIKVΔ5nsP3 con características altamente inmunogénicas ya está divulgada en D1 y el hecho de que tras los pasajes de las células hospederas se genere la aparición espontánea de mutaciones que afectan las características de las partículas virales ya es divulgado en D2, esta oficina considera que la combinación de las enseñanzas de ambos documentos motivarían a una persona normalmente versada en la materia para buscar un pasaje en el cual la frecuencia de las mutaciones reductoras de la inmunogenicidad fuera menor y por tanto no se viera afectada dicha característica de la composición.

Finalmente, el solicitante adiciona, *“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”.*

Frente a lo anterior, se aclara que el documento D3 no fue tenido en cuenta en el presente análisis de patentabilidad, razón por la cual, los argumentos respecto al mismo carecen de objeto.

El solicitante también indica que: *“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”*

Página 24 de 27



Oficio N° **13804** de **31 de agosto de 2022**

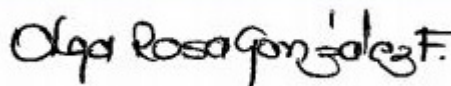
Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Frente a esto, se debe aclarar que, en virtud del principio de independencia, las decisiones proferidas en otras jurisdicciones no son vinculantes para esta Oficina, por lo cual no es pertinente dicho argumento.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



OLGA ROSA GONZÁLEZ FONSECA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES (E)



Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001927		1°		2°		3°	X	Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/EP2018/075392		19/09/2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad			Presentación		
21/09/2017				X					
Solicitante									
VALNEVA SE									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 54
Palabras clave utilizadas	CHIKV-delta5nsp3, pharmaceutical composition, attenuated chikungunya virus, chikungunya virus vaccine, mutation at E2 protein, G55R, E168K, multi-antigen vaccines. Immunogenicity, SEQ ID NO: 2.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: A61K 39/12, C12N 7/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
ISA	Hallengård D., <i>et al.</i>	03/2014	28 a 32, 37, 46, 48	Abstract, pág. 2859 (Col. Izq.,) pág. 2861, pág. 2862 (Figura 4), pág. 2863 (Col. Der.) y pág. 2864 (Col. Izq.)	X
			1 a 27, 33 a 36, 38 a 45, 47 y 49 a 52, 53 y 54	Abstract, pág. 2859 (Col. Izq.,) pág. 2861, pág. 2862 (Figura 4), pág. 2863 (Col. Der.) y pág. 2864 (Col. Izq.),	Y
	Gardner C.L., <i>et al.</i>	20/02/2014	1 a 27, 33 a 36, 38 a 45, 47 y 49 a 52, 53 y 54	Pág. 2, pág. 3 (Col. Izq.) pág. 4 (Col. Der.), págs. 5 – 15, Tabla 1 y Figura 9B.	Y
	Roques P., <i>et al.</i>	23/03/2017	-	-	A
	US2011171249	14/07/2011	-	-	A
	WO2017109225	29/06/2017	-	-	A
PATBASE	US2013052225	28/02/2013	-	-	A
	US2014271715	18/09/2014	-	-	A
	WO2016086980	09/06/2016	-	-	A
	WO2017109229A1	29/06/2017	-	-	A
	US2014086953	27/03/2014	-	-	A

Oficio N° 13804 de 31 de agosto de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

	US8865184B2	21/10/2014	-	-	A
	US2017080079	23/03/2017	-	-	A
PUBMED	Piper A., <i>et al.</i>	06/2013	-	-	A
	Erasmus J.H., <i>et al.</i>	12/2016	-	-	A
	Hallengård D., <i>et al.</i>	11/2014	-	-	A
	Ahola T., <i>et al.</i>	2015	-	-	A
	Young M.D., <i>et al.</i>	2011	-	-	A
	Zheng, K. <i>et al.</i>	18/01/2010	-	-	A
SCIENCE DIRECT	Smalley C., <i>et al.</i>	26/03/2016	-	-	A
GOOGLE ACADÉMICO	Ljungberg K., <i>et al.</i>	2016	-	-	A
	F.P.L.	01/12/2015	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Hallengård D., <i>et al.</i> (2014). Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice. <i>Journal of Virology</i>, 88(5), 2858 – 2866. Gardner C.L., <i>et al.</i> (2014). Deliberate Attenuation of Chikungunya Virus by Adaptation to Heparan Sulfate-Dependent Infectivity: A Model for Rational Arboviral Vaccine Design. <i>PLOS Neglected Tropical Diseases</i>, 8(2), 1-16. Roques P., <i>et al.</i> (2017). Attenuated and vectored vaccines protect nonhuman primates against Chikungunya virus. <i>JCI Insight</i>,2(6), 1-20. Piper A., <i>et al.</i> (2013). Chikungunya Virus Host Range E2 Transmembrane Deletion Mutants Induce Protective Immunity against Challenge in C57BL/6J Mice. <i>Journal of Virology</i>, 87(12), 6748-6757. Erasmus J.H., <i>et al.</i> (2016). Development of Vaccines for Chikungunya Fever. <i>The Journal of Infectious Diseases</i>, 214(5), S488-S496. Hallengård D., <i>et al.</i> (2014). Prime-Boost Immunization Strategies against Chikungunya Virus, <i>Journal of Virology</i>, 88(22), 13333–13343. Ahola T., <i>et al.</i> (2015). Therapeutics and Vaccines Against Chikungunya Virus. <i>Vector-Borne and Zoonotic Diseases</i>, 15(4), 250-257. Young M.D., <i>et al.</i> (2011). Comparison of a Triple Antigen and a Single Antigen Recombinant Vaccine for Adult Hepatitis B Vaccination. <i>Journal of Medical Virology</i>, 64, 290-298. Zheng, K. <i>et al.</i> (2010). Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008. <i>Virology</i>, 403(1), 1 – 6. Smalley C., <i>et al.</i> (2016). Status of research and development of vaccines for chikungunya. <i>Vaccine</i> 34, 2976–2981. Ljungberg K., <i>et al.</i> (2016). Chikungunya virus: Advances in Biology, Pathogenesis, and Treatment. Chapter: Vaccines Against Chikungunya Virus Infection. Springer International Publishing. Ed. 1. F.P.L. (2015). Mechanism of Chikungunya Pathogenesis: Implications For Disease Interventions. Laboratory of Microbial Immunity. Vaccinology 2015: Asian Pacific Vaccinology Meeting Bangkok, Thailand.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: 30/08/2022					