

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre 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 21 de noviembre 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 que comprende partículas CHIKV- Δ 5nsP3, que comprenden la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1, y expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; en donde 1 – 50% de las partículas CHIKV- Δ 5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene la mutación E168K y/o G55R que reduce la inmunogenicidad en comparación con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número N° NC2020/0001927 presentado el 21 de noviembre de 2022.

4. De la solicitud de patente

4.1. Reivindicaciones

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre 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,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona *"1 – 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene la mutación E168K y/o G55R"* pero no es claro a qué corresponde el otro 50% de las partículas del virus en la composición. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

La reivindicación 13 no es clara ni concisa porque menciona que *"tal CHIKV-Δ5nsP3 en (i) comprende la secuencia de nucleótido de la SEQ ID NO: 1"*, lo cual ya fue mencionado en la reivindicación 1 y, además, ninguna de las reivindicaciones previas se refiere a un numeral (i). Se sugiere no repetir materia y realizar las correcciones respectivas.

La reivindicación 15 no es clara porque menciona *"en total partículas de CHIKV-Δ5nsP3"* cuando debería ser *"en total de partículas de CHIKV-Δ5nsP3"*. Se sugiere realizar las correcciones pertinentes.

La reivindicación 17 no es clara porque menciona *"hacer crecer en células Vero partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 con una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 1"* cuando debería ser *"hacer crecer células Vero infectadas con partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 con una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 1"*. Así mismo, menciona que el proceso incluye el crecimiento de células Vero infectadas pero no indica las condiciones técnicas esenciales de dicha etapa dado que no es posible extrapolar cualquier condición técnica en los resultados de la presencia de las mutaciones en la proteína estructura E2. Además, menciona que los pasajes deben ser máximo cuatro veces, pero el efecto sobre la presencia de las mutaciones reductoras de la inmunogenicidad no puede extrapolarse a cualquier número de pasajes como se evidencia en el capítulo descriptivo. Se sugiere especificar las condiciones técnicas en que se lleva a cabo cada etapa del método.

Las reivindicaciones 23 a 25 no son claras porque mencionan que *"se pasa en las células Vero en cultivo un máximo de tres veces"*, *"se pasa en las células Vero en cultivo un máximo de dos veces"* y *"se pasa en las células Vero en cultivo un máximo una vez"* pero no se entiende si se realizan una, dos o tres pasajes de las partículas en la etapa ii) del proceso. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

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:

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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 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 artralgia 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. 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 21 de noviembre 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 que comprende	Una composición que comprende (Abstract)	Partículas del virus Chikungunya caracterizado por (Pág. 2, Col. Der.):

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/>
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° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

partículas CHIKV-Δ5nsP3, que comprenden la secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 1, y expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;	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).
en donde 1 – 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene la mutación E168K y/o G55R que reduce la inmunogenicidad en comparación con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2.	Partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.). No menciona que E2 tenga mutaciones.	Las partículas del virus 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 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 prevista 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?

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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.

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.).

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://virology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-7-8#citeas>



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

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

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

ACZ98835.1	MEFIPTQTTFYNNRYQPRPWTPRSTIQIIRPRPRPQRQAGQLAISAVNKLTHRAVPQQK	60
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	PRNRNKKKQKQKQAPQWNTNQKQPPKKKPAQKKKKPGRRERMCMKIENDCIFEVKHE	120
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	GKVTGYACLVGDKVMKPAHVKGITIDWADLAKLAFKRSSKYDLECAQIPVHMKSASKFTH	180
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	EKPEGYYNMHHGAVQYSGGRFTIPTGAGKPGDSGRPIFDNKGRVVAIVLGGANEGARTAL	240
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	SVVTHNKDIVTKITPEGAEEWLSAIPVMCLLANTTFPCSQPPCTPCCYEKEPEETLRMLE	300
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	DNMMPGGYYQLLQASLTCSPHRQRSTKDNFMVYKATRPVLAHCPDCGEGHSCHSPVALE	360
SEQIDNO2Solicitud	-----stkdnfmykatrpylahcpdcgegshschspvale	35
ACZ98835.1	RIRNEATDGTLKIQVSLQIGIKTDSDHWTKLRVMDNHPADAERAGLFVRTSAPCTITG	420
SEQIDNO2Solicitud	rinneatdgtlkqvslqigiktdsdhwtklrymdnhmpadaeraglfvrtsapctitg	95
ACZ98835.1	TMGHFILARCPKGETLVGFTDSRKISHSCTHPFHDPPIVIGREKFHSRPQHGKELPCST	480
SEQIDNO2Solicitud	tmghfilarcpkgetltvgftdsrkishscthpfhdpdpvigrekfhsrpqhgkelpcst	155
ACZ98835.1	YVQSTAATTEIEVHPPDPTDHTLMSQQSGNVKITVNGQTVRYKCNCGGSGNEGLTTTDK	540
SEQIDNO2Solicitud	yvqstaatteievhmpdpdpdhtlmsqsgnvkitvngqtvrykcncggsgneglttdk	215
ACZ98835.1	VINCKVDQCHAAVTNHKKMQYNPLVPRNAELGDRKGKIHIPFPLANVTCRVPKARNPT	600
SEQIDNO2Solicitud	vinckvqdqchaavtnhkkmqynsplvprnaelgdrkgkihpfplanvtcrvpkarnpt	275
ACZ98835.1	VTYGNQVIMLLYPDHTLLSYRNIGEEPNYQEEWVHKKEVLTVPTEGLEVTWGNNEP	660
SEQIDNO2Solicitud	vtvgknqvimllypdhtllsyrnigeeptyqeevwvhkkevltvpteglevtwgnnep	335
ACZ98835.1	YKYNPQLSTNGTAHGHPEIILYYELYPHTVTVVSVATFILLSMVGMAGMCMCARRR	720
SEQIDNO2Solicitud	ykywpqlstngtahghpheiliyyelyphtvttvvsvatfillsmvgmaagmcmcarrr	395
ACZ98835.1	CITPYELTPGATVPFLLSLICIRTAATYQEAAYLMNEQQPLFWLQALPLAALITIL	780
SEQIDNO2Solicitud	citpyeltpgatvpfllslircirtaataayqeaaylmneqqplfwlqalplaalitul	423
ACZ98835.1	CNCLRLLPCCCKTLAFLAVMSVGAHTVSAYEHVTVIPNTVGVPYKTLVNRPGYSPWLEM	840
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	ELLSVTLEPTLSLDYITCEYKTVIPSPYVKCCGTAECKDKNLPDYSCIVFTGVVPFMGG	900
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	AYCFCDSENTQLSEAHVKESECKTEFASAYRAHTASASAKLRVLVQGMNITVTAYANGD	960
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	HAVTVKDAKFIVGPMSSAWTPFDNKIVVYKGDVYIMDYPPFGAGRPGQFGDIQSRTPESK	1020
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	DVYANTQLVLQRPAAGTVMVPYSQAPSGFKYMLKERGASLQHTAPFGCQIATNPVRAVIC	1080
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	AVGNMPSIDIEPAAFTRVVDAPSLDMSCVPACTHSSDFGGVAIIKYAASKKGKCAVH	1140
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	SMTNAVTIHAEIEVEGNSQLQISFSTALASAEFRVQVCTQVHCAAECHPPKDHIVNYP	1200
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	ASHTTLGVQDISATAMSIWQKITGGVGLVVAAVALILIVLVCVSFRH	1248
SEQIDNO2Solicitud	-----	423

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

Las reivindicaciones dependientes 2 a 16, 36 y 37 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.



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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 17 (Radicado N° NC2020/0001927 del 21 de noviembre de 2022) se refiere a: *“Un proceso para producir una composición farmacéutica que comprende partículas CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y en el que entre el 1 y el 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 (...). 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 CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y en el que entre el 1 y el 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene una mutación E168K y/o G55R que reduce la inmunogenicidad en comparación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, que comprende las etapas de:	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 expresan una proteína estructural E2 (Pág. 2, Col. Der.). No menciona la secuencia de aminoácidos.:
i) hacer crecer en células Vero partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 con una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 1; y	En donde las partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se hacen crecer en células Vero (Pág. 2859, Col. Izq).	En donde las partículas del virus Chikungunya se hacen crecer en las células hospederas incluyendo células Vero (Pág. 7, Col. Der. y Pág. 13, Col. Izq)
ii) realizar pasajes de dichas CHIKV-Δ5nsP3 un máximo de 4 veces después del rescate viral.	Realizar pasajes de dichas partículas CHIKV-Δ5nsP3 5 veces después del rescate viral para determinar la estabilidad (Págs. 2859 y 2860, secciones CHIKV and vaccine candidates y Δ5nsP3 and Δ6K mutants are stable and attenuated <i>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>).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 17, 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



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

multiplicidad de infección (MOI) de 0,1 UFP/célula, encontrando estabilidad (Págs. 2859 y 2860, secciones CHIKV and vaccine candidates y $\Delta 5nsP3$ and $\Delta 6K$ mutants are stable and attenuated *in vitro*).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 17 y el proceso divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud implica realizar pasajes un máximo de 4 veces.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la etapa de realizar pasajes un máximo de 4 veces de CHIKV- $\Delta 5nsP3$ en células Vero proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el crecimiento CHIKV- $\Delta 5nsP3$ en células hospederas obteniendo CHIKV- $\Delta 5nsP3$ 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- $\Delta 5nsP3$ conocido en D1 con el fin de proporcionar otro proceso alternativo?

Sin embargo, el incluir una etapa de crecimiento de CHIKV en células hospederas para minimizar la presencia de mutaciones que reducen la inmunogenicidad del virus, ya está divulgado en D2 que se refiere a un estudio donde se llevaron a cabo sustituciones de aminoácidos que aumentaron la carga positiva neta en ciertas regiones de la proteína estructural E2, encontrando que dichas mutaciones aumentaron la infectividad de las partículas virales, ya que se produce una interacción iónica con las cadenas HS en la superficie celular, las cuales están cargadas negativamente (Pág. 2, Col. Izq., pág. 4, Col. Der. y págs. 5 a 15), pero además se identificaron mutaciones en E2 que aumentan la atenuación sobre mutaciones que disminuyen la inmunogenicidad (Pág. 2, Col. Der). Para esto, CHIKV 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 incluir un máximo de dos o tres pasajes para obtener una composición que comprende un número reducido de partículas CHIKV- $\Delta 5nsP3$ que expresan una proteína estructural E2 con una mutación E168K y/o G55R como lo indica D2 en el proceso de producción de la composición de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 17. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Las reivindicaciones dependientes 18 a 35 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 17, 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., et al. Journal of Virology.	1 a 37	Nivel inventivo
D2	Gardner C.L., et al. PLOS Neglected Tropical Diseases.	1 a 37	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud menciona *“La Examinadora indica que las reivindicaciones 3 a 15 no son claras porque mencionan en donde “en donde 30 a 99%” o “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.*

(...) En respuesta a las objeciones planteadas por la Examinadora, la solicitante aclara los rangos de porcentajes respectivos para las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de acuerdo a la composición de la proteína (E168K o G55R), de igual forma, con el objetivo de limitar y aclarar la invención, la solicitante elimina las reivindicaciones 3, 5 a 7, 9 y 11 a 15.” (...)

(...) “La Examinadora informa que 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.

(...) En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante procede a limitar la reivindicación 26 (ahora reivindicación 15), donde la cantidad efectiva se define entre un total de 103 a 105 partículas de CHIKV-Δ5nsP3” (...)

(...) “La Examinadora indica que 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 limitativas, porque hacen opcional la característica y no limitan el alcance de la reivindicación.

(...) Como se mencionó anteriormente, las reivindicaciones 13 a 15 fueron eliminadas para dar mayor claridad al capítulo reivindicatorio” (...)

(...) “La Examinadora plantea que la reivindicación 28 no es clara porque hace alusión a un proceso definido por dos etapas, pero no se menciona las condiciones técnicas



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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.

(...) En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora, la solicitante agrega la siguiente frase con el objetivo de dar mayor claridad a la reivindicación: "(...) SEQ ID NO:2 y en el que entre el 1 y el 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene una mutación E168K y/o G55R que reduce la inmunogenicidad en comparación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, caracterizado porque comprende (...)". Adicionalmente, se aclara en la etapa i) el tipo de células empleadas para el crecimiento de las partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3.

(...) Además, esta reivindicación 28 (ahora reivindicación 17) fue modificada para que ahora reclame que las partículas CHIKV-Δ5nsP3 se hacen pasar un máximo de cuatro veces y no cinco veces como estaba originalmente".

(...) "La Examinadora plantea que las reivindicaciones 32 y 35 no son claras porque mencionan porcentajes que son resultados a alcanzar; por tanto, no son características del proceso y estos resultados a alcanzar hacen que las reivindicaciones objetadas incluyan no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado.

(...) Las reivindicaciones 32 y 35 (actuales reivindicaciones 19 y 21) no se relacionan con un resultado a alcanzar, sino que muestran una característica funcional de la frecuencia de mutaciones reductoras de la inmunogenicidad. Esta característica proporciona al experto en la materia parámetros adicionales para identificar una composición producida por el método reivindicado utilizando técnicas estándar, por ejemplo, secuenciación. Soporte de este argumento se encuentra en la descripción originalmente presentada página 68, líneas 10 a 12." (...)

(...) "Frente a lo anterior, la solicitante considera que tanto la reivindicación 32 (ahora 19) como la 35 (ahora 21), cumplen con los requisitos estipulados por la Guía de Exámenes, por cuanto dichas reivindicaciones dependen de la reivindicación 17, que enumera las características técnicas esenciales (como se discutió anteriormente) de pasar partículas CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero para un máximo de 4 veces, y en consecuencia, las reivindicaciones 19 y 21 también incluyen inherentemente estas características técnicas esenciales en virtud de su dependencia de la reivindicación 17".

No obstante, esta Oficina se permite indicar que la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún continúa para el escrito radicado bajo el número N° NC2020/0001927 el 21 de noviembre de 2022, en la medida que la composición de partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se caracteriza por los porcentajes de partículas que expresan la proteína E2 que tiene las mutaciones, dado que se trata de un parámetro inusual, adicionalmente, el solicitante menciona de manera explícita en las reivindicaciones dependientes diferentes porcentajes, de las partículas que expresan tanto la proteína E2 nativa como la misma con las mutaciones que disminuyen la inmunogenicidad, lo cual lleva a pensar que cualquier porcentaje es válido para la composición y por tanto, no se evidencia en el capítulo reivindicatorio finalmente cuál es el porcentaje de partículas que expresan dicha

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

proteína E2 nativa o con las mutaciones. Así mismo, la reivindicación 1 menciona que la composición comprende entre el 1 y el 50% de partículas que expresan la proteína estructural E2 que comprende las mutaciones G55R y E168K, pero no es claro el restante de partículas virales en la composición a qué corresponden y esto debería mencionarse en la reivindicación independiente siendo una característica técnica esencial de dicha composición.

Adicionalmente, el solicitante menciona que en la reivindicación 17 que reclama el método, se proporciona todas las condiciones técnicas esenciales que permiten llegar a una composición que tiene determinado porcentaje de partículas que expresan la proteína E2 nativa y la misma con las mutaciones, pero en el método reclamado se muestran solo dos pasos que en ningún momento mencionan las condiciones técnicas esenciales de dichas etapas que permiten llegar al producto reivindicado. Por su parte, el solicitante indica que añade al preámbulo la frase *“para producir una composición farmacéutica que comprende partículas CHIKV-Δ5nsP3 las cuales expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 y en el que entre el 1 y el 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 que tiene una mutación E168K y/o G55R que reduce la inmunogenicidad en comparación con la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2”* con el fin de superar las objeciones de claridad, pero, la parte añadida está mencionando una característica de la composición y no del método reivindicado, ya que no se indican las condiciones para llegar a dicho producto, teniendo en cuenta que cualquier condición de cultivo no permitiría llegar a la composición reclamada por el solicitante tal y como se muestra en el capítulo reivindicatorio, lo cual se le ha mencionado reiteradamente al solicitante.

Argumentos respecto a novedad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a novedad de la solicitud menciona *“La Examinadora informa que la materia reclamada en las reivindicaciones 28, 29 a 32, 37, 46 y 48 no es nueva. Adicionalmente, informa que D1 menciona que se realizaron cinco pasajes 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 para prevenir la enfermedad provocada por el virus Chikungunya (Abstract en D1).*

(...) La solicitante da a conocer los siguientes argumentos a favor de la Novedad de la invención: (...)

8.2.2.1. La Examinadora considera que D1 (Hallengard D. et al., marzo 2014) anticipa el objeto de las antiguas reivindicaciones 28-32, 37, 46 y 48. En particular, la Examinadora alega que D1 divulga el pasaje de CHIKV-Δ5nsP3 durante cinco pasajes en células del huésped, y que estos pueden producir una respuesta inmune duradera con una sola dosis.

8.2.2.2. La antigua reivindicación 28 (actual reivindicación 17) ahora recita que la composición fue producida por pasaje en células Vero durante un máximo de cuatro pasajes. Además, la reivindicación 17, ahora modificada, también recita que el proceso es para producir una composición farmacéutica.

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Este término "composición farmacéutica" es entendido inmediatamente por un experto en la materia para referirse a una composición adecuada para la administración a un individuo (ver la página 37, líneas 1 a 11 de la presente solicitud presentada en español).

8.2.2.3. La publicación D1 en realidad divulga dos procesos diferentes para producir dos composiciones diferentes que comprenden partículas de CHIKV-Δ5nsP3; la primera composición se produce mediante el rescate de CHIKV-Δ5nsP3 en células BHK-21 y la segunda composición comprende CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero (véase la página 2589, columna 1, párrafos 4 y 5 de D1 copiado a continuación):" (...)

(...) "En otras palabras, el primer proceso fue "como se describió anteriormente" en las referencias 28, 30 y 31 del documento D1. A continuación, se analizó esta composición en células Vero (denominado segundo proceso)." (...)

"Por lo tanto, las partículas de virus utilizadas en D1 para los estudios inmunológicos (es decir, una composición farmacéutica) no se produjeron mediante el pasaje del virus, y ciertamente no se produjeron mediante el pasaje en células Vero.

Además, el proceso de "análisis posterior" en células Vero era sólo para confirmar la estabilidad de la mutación de delección (véase la página 2859, columna izquierda, penúltimo párrafo de D1). Por lo tanto, en D1 no se revela que el pasaje en células Vero fuera para producir una composición farmacéutica, ni que dicho proceso fuera siquiera adecuado para producir una composición farmacéutica. Como tal, el proceso de la presente reivindicación 17, y las reivindicaciones dependientes de la misma, son novedosas con respecto a D1 al menos por esta razón",

Se aclara que las modificaciones del capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo el número N° NC2020/0001927 el 21 de noviembre de 2022 permiten superar las objeciones por novedad, pero las reivindicaciones carecen de nivel inventivo frente a los documentos D1 y D2 usados en el examen de patentabilidad.

Argumentos respecto a nivel inventivo

Frente a las objeciones de nivel inventivo de la solicitud el solicitante menciona "La Examinadora afirma que la reivindicación independiente 1 carece de nivel inventivo con respecto al documento D1 "Hallengård D., et al. Journal of Virology." y al documento D2 "Gardner C.L., et al. PLOS Neglected Tropical Diseases." por los siguientes motivos: (...)

(...) La Examinadora considera que D1 divulga una composición que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3 cultivadas en células Vero durante cinco pasajes. La Examinadora alega que las mutaciones de E2 del CHIKV se conocen a partir de D2 (Gardner et al., febrero 2014), que divulga mutaciones que aumentaron la infectividad de las partículas virales (ver D2 página 2, columna izquierda, página 4, columna derecha). La Examinadora también alega que D2 menciona las mutaciones G55R y E168K, y que estas tienden a ocurrir entre el segundo y el tercer pasaje (haciendo referencia a la Tabla 1 de D2). Por lo tanto, la Examinadora alega que el experto estaría motivado para incluir las mutaciones en la proteína E2 en las posiciones 55 y 168 cuando se parte de D1 y D2.

La reivindicación modificada 1, y las reivindicaciones dependientes de la misma son inventivas por las razones que se exponen a continuación:

8.3.3.2. En primer lugar, es incorrecto argumentar que no hay evidencia de que proporcionar partículas CHIKV-Δ5nsP3 con al menos una de las mutaciones G55R o

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

E168K tenga un efecto técnico sobre la composición de D1. D1 divulga que las partículas de virus CHIKV-Δ5nsP3 fueron pasadas en células Vero cinco veces (página 2859, columna 1, párrafo 4 de D1). Sin embargo, como se divulga en la presente solicitud, el pasaje de CHIKV-Δ5nsP3 cinco o más veces en células Vero da lugar a altos niveles de heterogeneidad de la secuencia (es decir, mutaciones de G55R y E168K), que se correlacionan con una caída de la inmunogenicidad (véase la página 12, líneas 13 a 21, y la página 22, líneas 4 a 11 de la solicitud PCT tal como se presentó). De hecho, la presente solicitud demuestra que una composición de CHIKV-Δ5nsP3 pasada en células Vero cinco veces (es decir, P5B-07) tenía el 100% de las partículas que comprendían la mutación E168K, mientras que una composición de partículas CHIKV-Δ5nsP3 pasada en células Vero tres veces sólo tenía el 20% con mutantes E168K (véase la página 14, líneas 14 a 18, la Figura 10, y la página 68, líneas 6 a 10 de la solicitud PCT en español tal como se presentó). Por lo tanto, la segunda composición de D1 contendría alrededor del 100% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 con las mutaciones G55R y E168K. Por esta razón, la composición de la reivindicación 1 modificada, que comprende sólo un 1-50% de partículas con la mutación G55R y E168K, tiene el efecto técnico de ser más inmunogénica que la composición 2 de D1. Por lo tanto, la composición actualmente reivindicada es inventiva respecto a la segunda composición de D1.

8.3.3.3. Por otro lado, D2 enseña el pasaje de CHIKV-LR en CHOK1 (células de ovario de hámster chino), pgsA745 (células de ovario de hámster chino mutantes), y células C6/36 (derivadas de mosquitos Aedes albopictus) (ver página 2 - columna 2, "materiales y métodos, "pasaje in vitro" de D2). La única referencia a las células Vero en D2 es cuando se calculan los niveles de infección (véase la página 7, columna 2, "Las mutaciones E2 de carga positiva tienden a aumentar la infectividad específica de las partículas del virus y la infectividad dependía de las interacciones iónicas in vitro", párrafo 1 de D2). Como tal, D2 no revela ninguna mutación que pueda ocurrir al pasar el virus CHIKV-Δ5nsP3 atenuado en células Vero. Sin embargo, como se enseña en D2, las mutaciones son específicas de la célula y de la cepa (página 13, columna 2, párrafo 1 y Tabla 1 de D2). Por lo tanto, el experto no consideraría que las enseñanzas de D2 son aplicables a las células Vero, ni a CHIKV-Δ5nsP3.

8.3.3.4. Sin embargo, incluso si la persona capacitada fuera en contra de esta enseñanza para considerar que las enseñanzas de D2 se aplican a una cepa diferente (es decir, CHIKV-Δ5nsP3) y a un tipo de célula (células Vero), seguiría sin considerar G55R y/o E168K.

8.3.3.5. La solicitante no está de acuerdo con la Examinadora cuando afirma que la Tabla 1 de D2 enseña que las mutaciones G55R y E168K se producen entre el segundo y el tercer pasaje. Para aclarar, D2 enseña (página 4, columna 2, párrafo 1 de D2): (...)

(...) "Sin embargo, los términos segunda o tercera "serie de pases" no se refieren al número de pases o pasajes. La segunda o tercera "serie de pases" se refiere a cuál de los experimentos paralelos por triplicado se está analizando (véase, por ejemplo, la página 4, columna 1, "Resultados", párrafo 1 de D1). (...)

Además, la Tabla 1 de D2 (reproducida a continuación) muestra que la sustitución G55R (recuadro azul en la Tabla 1) y la sustitución E168K (recuadro verde en la Tabla 1) no se detectaron en CHIKV-LR pasados en ninguno de los tres tipos de células probadas durante cinco pasajes. De hecho, las sustituciones G55R y E168K sólo se detectaron al hacer pasar el CHIKV-LR en uno de los tres tipos de células probadas (células CHOK1) y al hacerlo durante diez pases (recuadro rojo en la Tabla 1). Incluso entonces, las mutaciones G55R y E168K sólo estaban presentes en una de las veinticuatro condiciones

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

probadas que se muestran en la Tabla 1 de D2. Además, el texto de la Tabla 1 de D1 enseña explícitamente que estos dos casos de mutaciones “sólo se identificaron en virus individuales y no en la población mayoritaria del cultivo”. Por lo tanto, el experto no podría haber considerado a partir de la Tabla 1 de D2 que E168K o G55R pueden aparecer antes del pasaje 10, y mucho menos que estas mutaciones puedan tener alguna consecuencia.

De hecho, la mayoría de las posiciones probadas en D2 (excepto la posición 79) no mostraron mutaciones consistentes cuando el virus se pasó 5-10 veces. Por lo tanto, la persona capacitada, al considerar D1 y D2 en combinación, no consideraría la presencia de mutaciones al hacer pasar los virus CHIKV en las células durante menos de diez pases. Más concretamente, la persona experta no podría haber estado motivada para probar la mutación G55R o E168K basándose en D2 porque no se enseña que estas mutaciones estén presentes en el pasaje 10. (...)

Esto es aún más cierto cuando se considera que no hay pruebas en D2 de que G55R o E168K tengan algún impacto en la inmunogenicidad del virus CHIK pasado. Mientras que el documento D2 enseña que las mutaciones E2 “...confieren una virulencia reducida en un modelo murino de enfermedad musculoesquelética (MSD)...” (véase la página 2, columna 1, párrafo 2 del documento D2), la Examinadora apreciará que la virulencia no equivale a la inmunogenicidad. De hecho, la inmunogenicidad y la eficacia protectora sólo se probaron en D2 para los mutantes LR-82R y LR-79K (véase la inmunidad protectora y los datos de anticuerpos neutralizantes en la figura 9 de D2). Curiosamente, el mutante LR-79K con propiedades inmunogénicas y protectoras demostradas en la Figura 9 de D2 estaba muy atenuado (véase la Figura 3 de D2) y su distribución tras la inoculación subcutánea estaba muy retrasada (Figura 8 de D2). Por el contrario, tanto los mutantes LR-168K como LR-55R causaron MSD que sólo se atenuó parcialmente (Figura 3 de D2) y ambos mutantes se distribuyeron mejor tras la inoculación subcutánea (Figura 8 de D2). Ambos parámetros podrían llevar al experto a concluir que las mutaciones E168K y G55R no afectarían sustancialmente a la inmunogenicidad del virus CHIKV-LR” (...)

(...) “Por lo tanto, llegar a la invención actualmente reivindicada a partir de D1 y D2 habría requerido múltiples pasos que habrían obligado al experto a ignorar las enseñanzas de D1 y D2, y por lo tanto habría requerido capacidad inventiva. (...)

En primer lugar, la segunda composición de D1 no se enseña como adecuada para la producción de vacunas. El experto tendría que considerar que esta composición puede ser adecuada a pesar de que no se enseña el uso de células Vero para producir una composición farmacéutica. A continuación, el experto tendría que ir en contra de la enseñanza de D2 para considerar que las mutaciones pueden aparecer sistemáticamente por debajo del paso 10. Entonces tendría que identificar una multitud de mutaciones, y cuándo aparecen, antes de tener que identificar cuál de las mutaciones específicas afecta realmente a la inmunogenicidad. A continuación, el experto tendría que considerar cómo evitar la aparición de estas mutaciones sin dejar de producir altos rendimientos del virus, sin que se enseñe en D1 o D2 cómo se puede lograr esto. Esto no es una tarea sencilla y, basándose en los argumentos expuestos anteriormente, la persona experta no habría estado motivada para hacerlo en primer lugar. Además, muchos de estos pasos requieren capacidad inventiva para ir en contra de las enseñanzas de D1 y D2” (...)

(...) “En consecuencia, las reivindicaciones dependientes son inventivas en virtud de su dependencia de las reivindicaciones independientes inventivas”.

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Se aclara que las modificaciones del capítulo reivindicatorio presentadas en el escrito radicado bajo el número N° NC2020/0001927 el 21 de noviembre de 2022 presentan objeciones de nivel inventivo como se indica en el numeral 6.1 del presente oficio, así, en respuesta a los argumentos del solicitante, debe mencionarse en primer lugar que el problema que se pretende resolver en la solicitud 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. Así mismo, las mutaciones sobre la proteína estructural E2 del virus que se reclaman y que están presentes en la composición del virus ya están divulgadas en el documento D2. Es claro, que como indica el capítulo descriptivo presentado y las enseñanzas de D2, las mutaciones G55R y E168K son negativas para la inmunogenicidad del virus, entendiendo como inmunogenicidad a la capacidad que tiene la vacuna que comprende el virus 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 y por tanto, no es claro porqué la reivindicación 1 de la solicitud reclama una composición que comprende partículas virales que expresan una proteína E2 con dichas mutaciones, asumiendo que la proporción de dichas partículas es del 1 al 50%, dado que lo ideal es que dichas mutaciones no estén presentes en la composición.

Contrario a lo afirmado por el solicitante, el documento D2 enseña que dichas mutaciones indeseables se dan por acumulación durante los pasajes de las células infectadas con el virus y que es necesario buscar mutaciones que contrarresten dicha pérdida de la inmunogenicidad o buscar una forma de minimizar las mutaciones que disminuyen la inmunogenicidad como sería establecer el número de pasajes de cultivo adecuado de las células hospederas (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 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).

El solicitante insiste que la composición de D1 no es la misma reclamada en el objeto de la solicitud, pero es claro que la composición de D1 es farmacéutica, ya que comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 como principio activo 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 tanto puede aplicarse en un individuo, 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 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 del Chikungunya (Abstract, Figs. 1 y 4). Ahora bien, aunque D1 no menciona las mutaciones reductoras de la



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

inmunogenicidad no es posible indicar que la composición mencionada en D1 no es una composición propiamente dicha pues esta podría ser administrada en un individuo, adicionalmente, los cinco pasajes realizados en células Vero de D1 no permiten evidenciar pérdida de la inmunogenicidad del virus y por tanto este no debería ser considerado un problema, teniendo en cuenta además que no sería benéfico proporcionar una composición que comprende mutaciones reductoras de la inmunogenicidad en la proteína E2 porque es claro el efecto de la presencia de las mismas sobre la composición.

Además, 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), y pese a que D1 no menciona explícitamente la presencia de mutaciones en la proteína E2 ni su porcentaje, si es claro que la composición de D1 resulta ser altamente inmunogénica, por lo cual pierde objetivo incluir partículas virales que expresan una proteína E2 con mutaciones reductoras de la inmunogenicidad como lo reclama la reivindicación 1 de la solicitud.

Respecto a la reivindicación 17, 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 hospedera 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- Δ 5nsP3 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, este caso no solamente ha sido descubierto para este virus sino para otros virus en la proteína estructural E2, por tanto, como el virus CHIKV- Δ 5nsP3 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. Adicionalmente, el solicitante indica que desde la tabla 1 de D2 se puede establecer que las mutaciones G55R y E168K tienen muy baja frecuencia y que por tanto, esto no podría motivar al número de pasajes en las células Vero para así llegar a la composición reclamada, pero si dichas mutaciones tienen muy baja frecuencia incluso entre los 5 y 10 pasajes de las células hospederas con el proceso indicado en D2, pues no es un problema la aparición de dichas mutaciones reductoras de la inmunogenicidad y por tanto cualquier número de pasajes podría ser usada para la obtención de una composición farmacéutica del virus que conserve la inmunogenicidad.

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Por otra parte, el solicitante indica, que los pasajes realizados en las células Vero en el documento D1 son para evaluar estabilidad de la mutación en CHIKV-Δ5nsP3, pero pese a que esto es cierto, 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).

Reiterando lo mencionado anteriormente, se debe adicionar 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, teniendo en cuenta que se trata del mismo virus y las mismas células hospederas.

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, sumado a que D1 demuestra que la composición no perdió o se redujo en términos de inmunogenicidad y por lo contrario siempre fue estable genéticamente y altamente inmunogénica (Fig. 4). Por su parte, 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.

De otra parte, es claro que en D2 se muestra una adaptación del virus a la célula, pero 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 permitió 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 pero, además el documento D2 si 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

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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).

Se adiciona que, en el documento D2 contrario a lo afirmado por el solicitante, 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 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). De esta forma, pese a 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.

Se reitera 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 1 reclama que la composición está *“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 la ventaja que debería proporcionar la invención, 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, es claro que tanto la composición como el proceso de producción de la misma carecen de nivel inventivo y resultan obvios ante las enseñanzas de los documentos D1 y D2, 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. Adicionalmente, el proceso presentado en la reivindicación 17 no presenta en ningún momento las condiciones técnicas esenciales que permitan diferenciar el proceso de las enseñanzas extraídas de los documentos D1 y D2 pues ya

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

era evidenciado que el número de pasajes de las células hospederas del virus era un factor importante para la acumulación de mutaciones sobre la proteína estructural E2 y más específicamente en el documento D2 (tabla 1), de esta forma, D2 enseña 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, además, la reivindicación 17 menciona que los pasajes son máximo 4, pero no indica bajo qué condiciones de cultivo de las células hospedera funcionan este número de pasajes con el fin de reducir las mutaciones reductoras de la inmunogenicidad y tampoco hay evidencia en la descripción de la solicitud del efecto asociado a realizar 4 pases, dado que el efecto del proceso reclamado por el solicitante en los argumentos no puede extrapolarse a cualquier condición. 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 cuál se da la aparición de las mutaciones no deseadas y específicamente a realizar máximo tres pasajes con el fin de reducir las mutaciones 55R y 168K.

Se adiciona que D2 muestra tanto con predicciones computacionales como con la realización de los pasajes que es posible encontrar 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 partículas 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 los pasajes de las células hospederas explorando desde P1 hasta P10 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.

Finalmente, 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 enseña que se afecta el perfil electrostático y muestran atenuación del virus (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



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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). 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 (entre dos y tres pasajes según lo divulgado en D2) y por tanto no se viera afectada dicha característica de la composición para llegar así al proceso reclamado en la solicitud.

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0001927		1°		2°		3°		4°	X
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 37
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	1 a 37	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 37	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
	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



Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

	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>, 407, (8), 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: 08/12/2022					

