

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 21 de febrero de 2020 con el N° NC2020/0001927, por VALNEVA SE, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “MÉTODO DE PRODUCCIÓN DE COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDE EL VIRUS CHIKUNGUNYA INMUNOGÉNICO CHIKV-DELTA5NSP3”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2018/075392 del 19 de septiembre de 2018.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 888 el 1 de abril de 2020, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 20268 de 9 de diciembre de 2022, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2020/0001927 el 7 de marzo de 2023, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 34 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 34 incluidas en el radicado bajo el N° NC2020/0001927 el 7 de marzo de 2023 no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

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: una cantidad efectiva de partículas CHIKV-Δ5nsP3, donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición expresan una



Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

proteína estructural E2 definida por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y 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, donde dicha cantidad efectiva se define como una cantidad suficiente para prevenir la viremia del virus Chikungunya en un sujeto vacunado.

Reivindicaciones

En virtud de lo dispuesto en el artículo 30, de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina que señala:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. Las reivindicaciones podrán ser independientes o dependientes. Una reivindicación será independiente cuando defina la materia que se desea proteger sin referencia a otra reivindicación anterior. Una reivindicación será dependiente cuando defina la materia que se desea proteger refiriéndose a una reivindicación anterior. Una reivindicación que se refiera a dos o más reivindicaciones anteriores se considerará una reivindicación dependiente múltiple”.

Las reivindicaciones presentan las siguientes observaciones:

La reivindicación 1 no es clara porque menciona *“Una composición farmacéutica que comprende: Una cantidad efectiva de partículas CHIKV-Δ5nsP3, donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición expresan una proteína estructural E2 definida por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y 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”*, pero no es claro cuál es el porcentaje final de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición que expresan una proteína estructural E2, dado que si entre el 1 y el 50% son partículas del virus que expresan E2 con las mutaciones E168K y G55R, el restante 50% deberían ser de las partículas que expresan E2 de la SEQ ID NO: 2. Pero, si el 30% corresponde a partículas que expresan la proteína de SEQ ID NO: 2 y 50% corresponde a partículas que expresan las mutaciones, faltaría un 20% de partículas que no es claro a qué corresponden.

La reivindicación 16 no es clara porque menciona *“donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición 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”*, pero no es claro cuál es el porcentaje final de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición que expresan una proteína estructural E2, dado que si entre el 1 y el 50% son partículas del virus que expresan E2 con las mutaciones E168K y G55R, el restante 50% deberían ser de las partículas que expresan E2 de la SEQ ID NO: 2. Pero, si el 30% corresponde a partículas que expresan la proteína de SEQ ID NO: 2 y 50% corresponde a partículas que expresan las mutaciones, faltaría un 20% de partículas que no es claro a qué corresponden.

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.

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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., <i>et al.</i> <i>Journal of Virology.</i>	“Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice”	Marzo 2014
D2	Gardner C.L., <i>et al.</i> <i>PLOS Neglected Tropical Diseases.</i>	“Deliberate Attenuation of Chikungunya Virus by Adaptation to Heparan Sulfate Dependent Infectivity: A Model for Rational Arboviral Vaccine Design”	20 de febrero de 2014

D1¹ divulga el desarrollo y evaluación de una vacuna candidata que comprende partículas del virus Chikungunya atenuado por la delección 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.).

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.

Nivel Inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: “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”.

En el presente caso, la composición reclamada en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 está referida a “Una composición farmacéutica que comprende: Una cantidad efectiva de partículas CHIKV-Δ5nsP3, donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición expresan una proteína

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>

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

estructural E2 definida por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y en donde: (...)” (Radicado N° NC2020/0001927 del 7 de marzo de 2023).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan 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.):
Una cantidad efectiva de partículas CHIKV-Δ5nsP3, donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición expresan una proteína estructural E2 definida por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y en donde:	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).
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 en 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 tiene la mutación E168K y/o G55R comparada con la secuencia de aminoácido de la SEQ ID NO: 2.

No hay evidencia de que el incluir específicamente partículas de CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que tiene la mutación E168K y/o G55R 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,



Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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?

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 E168K y/o G55R en la proteína estructural E2 del virus Chikungunya, las cuales son 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 10^4 UFP, aunque con 10^5 UFP se produce una viremia baja y, por ende, se considera que en humanos no causaría eventos adversos durante un estudio clínico (Pág. 2861, Col. Izq. y pág. 2863, Col. Der.). Igualmente, D1 menciona el método para la producción de las partículas virales CHIKV-Δ5nsP3, el cual incluye la delección de aminoácidos en los residuos 1656 a 1717 de la poliproteína P1234 (sustituídos por un enlazador), en la región hipervariable de la proteína nsP3, la construcción de un plásmido vector para la producción de las partículas virales infecciosas y la verificación de la estabilidad de dichas partículas, que consiste en el análisis de cinco pases en serie del virus en células Vero, a una multiplicidad de infección (MOI) de 0.1 UFP/célula (Pág. 2859, Col. Izq.).

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

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>

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

describe el proceso para llevar a cabo dichas mutaciones en la proteína E2 (pág. 3, Col. lzq.).

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	MEFIPTQTTFYNRRYQPRPWTPRSTIQIIRPRPRQQAQQLASAVNKLTMRAVPQQK	60
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	PRNRKNNKKQKQQAQPNNTNQKQPPKKKPAQKKKPGRRERMCKIENDCIFEVKHE	120
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	GKVTGYACLVGDKVMKPAHVKGITDNADLAKLAFKRSSKYDLECAQIPVHMKSDASKFTH	180
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	EKPEGYYNMHGAQVQSGGRFTIPTGAGKPGDSGRPIFDNKGRRVAIVLGGANEGARTAL	240
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	SVTWNKDIVTKITPEGAEEWSLAIPVMCLLANTTFPCSQPPCTPCCYEKEPEETLRMLE	300
SEQIDNO2Solicitud	-----	0
ACZ98835.1	DNVMRPGYYQLLQASLTCSPHRQRSTKDNFNVYKATRPYLAHCPDCGEGHSCSPVALE	360
SEQIDNO2Solicitud	-----stkdnfnykatrpylahcpdcgegshschspvale	35
ACZ98835.1	RIRNEATDGTLLKIQVSLQIGIKTDDSHDWTKLRYMDNHMPADAERAGLFVRTSAPCTITG	420
SEQIDNO2Solicitud	-----rirneatdgtllkiqvsllqigiktdddshdwtklrymdnhmpadaeraglfvrtsapctitg	95
ACZ98835.1	TMGHFILARCPKGETLTVGFTDSRKISHSCTHPFHDPVIGREKFHSRPQHGKELPCST	480
SEQIDNO2Solicitud	-----tmghfilarcpkgetltvgftdsrkishscthpfhdpvirekfhsrpqhgkelpcst	155
ACZ98835.1	YVQSTAATTEIEVHMPPDTPDHTLMSQSGNVKITVNGQTVRYKCNCGGSNEGLTTTDK	540
SEQIDNO2Solicitud	-----yvqstaatteievhmppdtpdhtlmsqsgnvkitvngqtvrykcncggsneglitttdk	215
ACZ98835.1	VINNCKVDQCHAAVTNHKKMQYNPLVRNAELGDRKGKIHIPFPLANVTCRVPKARNPT	600
SEQIDNO2Solicitud	-----vinnckvdqchaavtnhkkmqynsplvrnaelgdrkgkihpfplanvtcrvpkarnpt	275
ACZ98835.1	VTYGNQVIMLLYPDHTLLSYRNMGEENYQEEVMMHKEVLTVPTEGLEVTWGNNEP	660
SEQIDNO2Solicitud	-----vtygnqvimllypdhtllsyrmgeenpyqeewmmhkevltvpteglevtwgnnep	335
ACZ98835.1	YKYWPQLSTNGTAHGHPHEIILYYLYPTMTVVVSVATFILLSMVGMAAGMCMCARRR	720
SEQIDNO2Solicitud	-----ykywpqlstngtahghpheiilylylyptmtvvvsvatfillsmvgmaagmcmcarrr	395
ACZ98835.1	CITPYELTPGATVPFLLSLICCIIRAKAATYQEAIIYLWNEQQPLFNQLALIPLAALIIL	780
SEQIDNO2Solicitud	-----citpyeltpgatvpfllsliccirtaka-----	423
ACZ98835.1	CNCLRLPCCCKTLAFLAVMSVGAHTVSAYEHVTVIPNTVGVPYKTLVNRPGYSPMVLH	840
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	ELLSVTLEPTLSLDYITCEYKTVIPSPYVCCGTAECKDKNLDPYSCKVFTGVYPFMNGG	900
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	AYCFDAENTQLSEAHVEKSESKTEFASAYRAHTASASAKLRLVLYGNNITVTAYANGD	960
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	HAVTVKDAKFIVGPMSSAHTPFDNKIVYKGDVYMYDYPFGAGRPQGFQDIQSRTPESK	1020
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	DVYANTQLVLQRPAAQTVHVPYSQAPSGFIKYLKERGASLQHTAPFGCQIATNPVRAVNC	1080
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	AVGNMPTISIDIEAAFTRVVDAPSLTDMSCVEPACTHSSDFGGVAIIKYAASKKCAVH	1140
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	SMTNAVITIREAEIEVEGNSQLQISFSTALASAEFRVQVCSTQVHCAAECHPPKDHIVNYP	1200
SEQIDNO2Solicitud	-----	423
ACZ98835.1	ASHTTLGVQDISATAMSWQKITGGVGLVVAVALILIVVLCVSFSRH	1248
SEQIDNO2Solicitud	-----	423

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

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Las reivindicaciones dependientes 2 a 15, 33 y 34 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.

En el presente caso, el proceso reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 16 está referida a *“Un proceso para producir una composición farmacéutica donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición expresan una proteína estructural E2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (...)”* (Radicado N° NC2020/0001927 del 7 de marzo de 2023).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 16, y las reveladas en los documentos D1 y D2 que representan el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un proceso para producir una composición farmacéutica donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición 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 células Vero infectadas con 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 tres 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>).
en donde las células Vero se hacen crecer a una temperatura de 28°C a 37°C	Las células Vero crecen a una temperatura de 37°C (Pág. 2860, sección - CHIKV neutralization assay).	

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 16, ya que divulga un proceso para producir una composición que comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.), las cuales fueron diluidas en 2 x 20 μL de buffer fosfato salino (PBS) para llevar a cabo la fase experimental con ratones hembra C57BL/6 (Pág. 2859, Col. Der.). Para la obtención del virus CHIKV-Δ5nsP3 se hizo crecer el mismo en células hospederas incluyendo células Vero (Pág. 2859, Col. Izq.). Los resultados obtenidos



Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

demuestran que el virus modificado CHIKV- Δ 5nsP3 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. 2859 y 2860, secciones CHIKV and vaccine candidates y Δ 5nsP3 and Δ 6K mutants are stable and attenuated *in vitro*).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 16 y el proceso divulgado en D1, consiste en que el método de la solicitud implica realizar pasajes un máximo de 3 veces.

No hay evidencia de que el incluir específicamente la etapa de realizar pasajes un máximo de 3 veces de CHIKV- Δ 5nsP3 en células Vero proporcione un proceso con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que el crecimiento de CHIKV- Δ 5nsP3 en células hospederas obteniendo CHIKV- Δ 5nsP3 genéticamente estable, atenuado, altamente inmunogénico y confiriendo una respuesta inmune duradera con una sola dosis ya 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- Δ 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 trabajos previos 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 tres pasajes para obtener una composición que comprende un número reducido de partículas CHIKV- Δ 5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 con una

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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 16. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 17 a 32 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al proceso de la reivindicación 16, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta a los argumentos frente a las objeciones por claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora respecto al % de las partículas de CHIKVΔ5nsP3 presentes en la composición en la reivindicación 1, la solicitante modifica la reivindicación objetada y aclara que al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 expresan una proteína estructural E2. El fundamento de esta modificación se encuentra en la página 27, líneas 1-5 de la descripción. De manera que, la composición de la reivindicación 1 contiene 1 – 50% de las partículas CHIKV- Δ5nsP3 de la composición que expresan una proteína estructural E2 que tiene la mutación E168K y/o G55R y las demás partículas víricas de la composición son partículas CHIKV- Δ5nsP3 de tipo salvaje, es decir, no comprenden ninguna mutación en la proteína E2 (...)*

(...) Adicionalmente, la reivindicación 17 (ahora reivindicación 16) ha sido modificada para reflejar los cambios de la reivindicación 1 (...)

(...) En respuesta a la objeción planteada por la Examinadora sobre las condiciones técnicas esenciales del crecimiento de células Vero infectadas, la solicitante especifica en la reivindicación 17 la temperatura a la cual se debe ser incubadas las células Vero para su crecimiento. Además, se modifica el número máximo de pasajes a 3, de acuerdo con el capítulo descriptivo (página 26, líneas 7-10, y en la página 30, líneas 22-25 y página 31, líneas 1-2) (...)

(...) La solicitante aclara que la heterogeneidad de secuencia de la proteína estructural E2 se redujo al realizar tres pasajes de células Vero en comparación con cinco pasajes de células Vero (página 26, líneas 7-10). Por lo tanto, el capítulo descriptivo muestra claramente que pasar las células Vero un máximo de tres veces llevó a una reducción de las mutaciones que reducen la inmunogenicidad (...)

(...) Además, la solicitante indica que el pasaje de un virus en células es una técnica estándar y no es esencial la adición de cualquier otra condición técnica para lograr el efecto técnico y el concepto inventivo de la invención. De hecho, la Tabla 3 de la descripción muestra datos de un estudio observacional de pasaje de CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero hasta 15 pasajes después del rescate. Estos pasajes se llevaron a cabo en condiciones variables en términos de densidad de células Vero, MOI y grado de CPE a las 24 horas (ver Tabla 2 para un resumen de estas condiciones). Sin embargo, la Tabla 3 muestra que, en el pasaje 5 en células Vero, la mutación E168K está presente, incluso en condiciones no controladas (...)

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0001927 el 7 de marzo de 2023 aún presenta objeciones por claridad, dado que la composición de partículas de CHIKV-Δ5nsP3 se caracteriza por los porcentajes de partículas que

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

expresan la proteína E2 que tiene las mutaciones. De esta forma, la reivindicación 1 menciona que *“Una cantidad efectiva de partículas CHIKV-Δ5nsP3, donde al menos el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 en la composición expresan una proteína estructural E2 definida por la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2; y 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”*, pero si la composición comprende el 30% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 de SEQ ID NO: 2 y un 50% de la composición comprende partículas CHIKV-Δ5nsP3 que expresan una proteína estructural E2 que tiene la mutación E168K y/o G55R, entonces no es claro a qué corresponde el restante de partículas virales, por tanto, debería indicarse el porcentaje de cada uno de los tipos de partícula en la composición dado que en la reivindicación independiente deben incluirse claramente todas las características técnicas esenciales de dicha composición.

Respuesta a los argumentos frente a las objeciones por nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“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” ya que D1 divulga una composición que comprende partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 que expresan la proteína estructural E2 (Pág. 2859, Col. Izq.) y D2 divulga el aumento de la capacidad infectiva de las partículas virales al incluir mutaciones G55R y E168K en la proteína estructural E2 del virus Chikungunya (Pág. 2, Col. Izq., pág. 4, Col. Der. y págs. 5 a 15). De manera que, 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 modificar la composición conocida en D1 con el fin de proporcionar una composición alternativa y así llegar al objeto de la reivindicación 1 (...)*

(...) El solicitante indica que D2 se refiere a las mutaciones que se producen al pasar CHIKV-LR en CHOK1 (células de ovario de hámster chino), pgsA745 (células mutantes de ovario de hámster chino) o células C6/36 (derivadas de mosquitos Aedes albopictus) (pág. 2 - columna 2, “materiales y métodos, “paso in vitro” de D2). Es decir, D2 enseña el pasaje de una variante diferente del virus en distintos tipos de células. La única referencia a las células Vero en D2 es cuando se calculan los niveles de infección (pág. 7, col 2): (...)

(...) Por lo tanto, el D2 no enseña las mutaciones que se producen al pasar el CHIKV por células Vero y por el contrario si menciona que las mutaciones son “específicas de la célula y de la cepa” (pág. 13, col 2, párrafo 1 y Tabla 1 de D2). Por lo tanto, las enseñanzas de D2 no son aplicables a las células Vero, ni a la forma mutante de CHIKV (es decir, CHIKV-Δ5nsP3) (...)

(...) Si a pesar de las enseñanzas de D2, un experto en la materia intentara introducir las mutaciones enseñadas en D2 a células Vero para producir una vacuna, además se enfrentaría a que el rendimiento de partículas del virus CHIKV-Δ5nsP3 es bajo cuando se cultiva en células Vero, como indica D1 (pág. 2860, Col 1, “Resultados”, párrafo 1): ‘Es importante destacar que los pases seriados de los mutantes Δ5nsP3 y Δ6K a bajas MOI en células Vero no revelaron un aumento de los títulos de las cepas recogidas en cinco pases, y la RT-PCR seguida de secuenciación mostró que las delecciones introducidas se conservaban en todos los pases de ambos virus mutantes’ (...)

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

(...) De hecho, la Figura 1 de D2 muestra que el cambio de recuento en el título de CHIKV-LR aumenta sustancialmente entre los pasajes 5 y 10 (reproducido a continuación para comodidad de la Examinadora) (...)

(...) Por lo tanto, la persona experta estaría motivada aumentar el número de pases del virus CHIKV Δ 5nsP3 en células Vero más allá de los cinco pases enseñados en D2 para proporcionar un alto rendimiento de CHIKV- Δ 5nsP3 para su uso como composición farmacéutica (es decir, que requiere una cantidad efectiva de partículas) (...)

(...) Respecto a la cantidad de pasajes, la Examinadora indica que D2 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). Además, menciona 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- Δ 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 (...)

(...) Al respecto, la solicitante desea primero aclarar que, contrario a lo indicado por la Examinadora, D2 no dice que las mutaciones G55R y E168K tienden a ocurrir entre el segundo y el tercer pase consecutivo respectivamente. A continuación, se muestra la traducción del texto referenciado por la Examinadora (página 4, columna 2, párrafo 1 de D2):

‘Una sustitución E2-55 G a R se produjo con una frecuencia de dos de cada cinco en la segunda serie de pases en células CHOK1, mientras que la combinación de E2-99 H a Y/E2-168 E a K estaba presente en dos de cada seis de la población de la tercera serie de pases’.

(...) Los términos “segunda serie” y “tercera serie” se refieren a la réplica de cultivo evaluada de los experimentos de pases paralelos por triplicado, de manera que la segunda serie es la réplica dos y tercera serie es la réplica tres, y no corresponden al de pases. De hecho, al observar la Tabla 1 de D2 (reproducida a continuación), la columna virus muestra como el nombre de cada cultivo corresponde a la línea celular (CHOK1, C6/C36 o pgsA745), número de pase (5 o 10) y la serie o réplica (1, 2 o 3). Además, la leyenda de la tabla indica que solamente se evaluó la presencia de mutaciones en los pasajes 5 y 10, donde se encontró que las mutaciones sólo se identificaron en virus individuales y no en la población mayoritaria del cultivo (véase la leyenda de la Tabla 1 que explica el sufijo “a” para el nombre del virus) (...)

(...) Además, en la tabla 1 se evidencia que la sustitución G55R (azul) y la sustitución E168K (verde) no eran detectables en las líneas celulares C6/36 o pgsA745, incluso cuando se pasaban 10 veces. De hecho, estas sustituciones G55R y E168K sólo se detectaron al hacer pasar el CHIKV en las células CHOK1 durante diez pasajes (rojo), e incluso entonces, las mutaciones no estaban presentes en todos los cultivos. Por lo tanto, si el experto considerara la Tabla 1 (sin la aplicación de la retrospectiva), no habría ninguna motivación para que el experto vigilara estas dos mutaciones en lugar de otras mutaciones que se enseñan en D2 como más prevalentes y reproducibles (por ejemplo, las mutaciones en las posiciones 79, 159 y 264).

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Teniendo en cuenta lo anterior, se evidencia que el documento D2 no enseña las mutaciones G55R y E168K en CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero (...)

(...) La Examinadora también menciona que de acuerdo con el capítulo descriptivo presentado y las enseñanzas de D2, las mutaciones G55R y E168K son negativas para la inmunogenicidad del virus, 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 (...)

(...) Al respecto, la solicitante considera que la observación de la Examinadora se origina al pensar en una situación ideal para producir una composición que no incluyera ninguna partícula con las mutaciones que reducen la inmunogenicidad. Sin embargo, en el curso de la fabricación de la vacuna CHIKV-Δ5nsP3, los presentes inventores descubrieron que había que alcanzar un cierto equilibrio entre la producción de niveles suficientes de partículas virales para una vacuna, y el mantenimiento de las partículas no inmunogénicas por debajo del umbral en el que se perdía la inmunogenicidad, tal como se define en los experimentos del Ejemplo 4. Para superar este problema, los inventores descubrieron que se podía producir una cantidad eficaz de virus inmunogénico mediante pasaje en células Vero durante menos de cinco pasajes (...)

(...) Además, la solicitante indica que no hay pruebas de que ni G55R ni E168K tengan ningún impacto en la inmunogenicidad del virus CHIKV-LR en D2 ya que la inmunogenicidad y la eficacia protectora sólo se probaron para los mutantes LR-82R y LR-79K (Figura 9 de D2), no para los mutantes G55R o E168K. Para estos mutantes, D2 sólo menciona que confieren virulencia reducida en un modelo murino de enfermedad musculoesquelética (MSD) (Pág. 2, Col 1, Párrafo 2) y la Examinadora apreciará que la virulencia no equivale a la inmunogenicidad (...)

(...) Justamente, este hecho se demuestra con el mutante LR-79K que tuvo propiedades inmunogénicas y protectoras demostradas en la Figura 9 de D2 pero estaba muy atenuado (Figura 3 de D2) y su distribución tras la inoculación subcutánea estaba muy retrasada (Figura 8 de D2). Por el contrario, tanto el mutante LR-168K como el LR-55R causaron MSD, 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 y de hecho D2 concluye que el mutante LR-79K es un candidato promisorio para incluir en una vacuna atenuada, no los mutantes E168K y G55R usados en la presente invención (...)

(...) Como se ha comentado anteriormente, no hay ninguna enseñanza en los documentos del estado de la técnica citados que apunte hacia la idea de que las mutaciones se producen de forma reproducible por debajo del paso 10 para las cepas CHIKV, y mucho menos para las cepas CHIKV en células Vero. Incluso si el experto considerara que las mutaciones pueden ocurrir por debajo del paso 10 para CHIKV-Δ5nsP3, aún necesitaría identificar qué mutaciones aparecen de forma consistente al pasar CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero, y en qué fase de paso ocurren.

El experto necesitaría entonces identificar qué mutaciones afectan a la inmunogenicidad, y la tolerancia de ciertas proporciones de virus con estas mutaciones en una composición. La persona capacitada tendría entonces que considerar cómo evitar que aparezcan estas mutaciones sin dejar de producir altos rendimientos del virus. No se trata de una tarea

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

sencilla y, basándose en los argumentos expuestos anteriormente, el experto no habría estado motivado para hacerlo en primer lugar.

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. Aunque la invención parece obvia para la Examinadora en retrospectiva, no hay ninguna enseñanza en el estado de la técnica que hubiera conducido al experto a la invención reivindicada. Como tal, el experto, refiriéndose a la divulgación de D1 y/o D2 no habría estado motivado para reducir el número de pases de CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero con el fin de reducir las mutaciones 55 y/o 168 para llegar a una composición más inmunogénica porque ni D1 ni D2 divulgan ninguna pérdida de inmunogenicidad de estas mutaciones.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, las presentes reivindicaciones son inventivas con respecto a D1 y D2 (...)

Se aclara que las modificaciones del capítulo reivindicatorio presentadas en el escrito radicado bajo el número N° NC2020/0001927 el 7 de marzo de 2023 presentan objeciones por falta de nivel inventivo. En primer lugar, llama la atención 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)*”, pero el documento 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, 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, 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.

Se resalta e insiste en que no existe ninguna ventaja de proporcionar una composición que comprende partículas del virus con las mutaciones G55R y/o E168K, que tienen una inmunogenicidad reducida en comparación con la proteína E2 nativa. Adicionalmente, incluso teniendo en cuenta el argumento del solicitante según el cual “*en el curso de la fabricación de la vacuna CHIKV-Δ5nsP3, los presentes inventores descubrieron que había que alcanzar un cierto equilibrio entre la producción de niveles suficientes de partículas virales para una vacuna, y el mantenimiento de las partículas no inmunogénicas por debajo del umbral en el que se perdía la inmunogenicidad, tal como se define en los experimentos del Ejemplo 4*” tampoco hay evidencia de que una composición con un porcentaje de 1 a 50% de partículas mutantes presente un efecto técnico diferente o mejorado respecto a la composición divulgada en D1.

Adicionalmente y contrario a lo afirmado por el solicitante, con la información de los resultados de D1, una sola infección con 10^4 , 10^5 , o 10^6 UFP CHIKV inoculado indujo

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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.

Por su parte, el documento D2 sí enseña que es posible la aparición de mutaciones indeseables que 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). De esta forma, esta oficina considera que la composición farmacéutica carece de nivel inventivo, porque es claro que a la luz de las enseñanzas de la combinación de los documentos D1 y D2 sí existe motivación de una persona normalmente versada en la materia para incluir el número de pasajes inferior al presentado 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).

Respecto a la reivindicación 16, 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-Δ5nsP3 es obtenida en dicho documento postulándolo como un candidato de vacuna debido a su efecto inmunogénico y su estabilidad genética, por lo cual no son claros los argumentos del solicitante en atención a las técnicas que se usan para obtener dicho mutante y que están soportadas 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.

Las mutaciones G55R y E168K ya eran divulgadas en D2, donde además se reconoce 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-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. 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 de acuerdo con D2, las mutaciones G55R y E168K aparecen en el segundo y tercer pasaje, por tanto, una persona normalmente versada se vería motivada a realizar un número máximo de dos o tres pasajes precisamente para evitar la aparición de estas aun siendo de baja frecuencia con el fin de evitar la presencia de características indeseables en la composición.

Resolución N° 36105

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 la 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 menciona 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 del 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, 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 el contrario, siempre fue estable genéticamente y altamente inmunogénica (Fig. 4). Por su parte, D2 sí 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 sí 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 sí 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).

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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 estos 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.

Adicionalmente, el proceso presentado en la reivindicación 16 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 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.

De esta manera, la reivindicación 16 menciona que los pasajes son máximo 3, pero no indica bajo qué condiciones de cultivo de las células hospedera funciona 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 3 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

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

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.

En relación con lo argumentado por el solicitante respecto a que no habría motivación en el número de pasajes sugeridos en D1 debido a la pérdida de rendimiento, se debe mencionar que el solicitante hace un análisis incorrecto de lo mencionado en D1, puesto que allí no se menciona ningún “*bajo rendimiento*”, sino que simplemente señala que no se observó un aumento de los títulos de las poblaciones recogidas a lo largo de cinco pasajes. Además, tampoco es cierto que una persona normalmente versada se vería motivada a aumentar el número de pases con base en lo divulgado en D2, puesto que, como ya se indicó, este documento menciona la aparición de las mutaciones G55K y E168K en los pasajes dos y tres, respectivamente, de manera que, lo que se buscaría sería reducir el número de pases para evitar la aparición de estas 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 que, 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). 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.

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0001927 el 18 de marzo de 2022 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL VIRUS CHIKUNGUNYA INMUNOGÉNICO CHIKV-DELTA5NSP3 Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN”.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

Resolución N° 36105

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

**“COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL VIRUS
CHIKUNGUNYA INMUNOGÉNICO CHIKV-DELTA5NSP3 Y PROCESO PARA SU
PRODUCCIÓN”**

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a VALNEVA SE advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 29 de junio de 2023

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: MARIA DEL
SOCORRO PIMIENTA
CORBACHO
Fecha: 2023.06.29
23:04:12 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.