

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES****E.****S.****D.**

REFERENCIA : RESPUESTA AL OFICIO 21206 DE 28 DE DICIEMBRE DE 2023 DEL EXAMEN DE FONDO A LA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION TITULADA “*VIRUS DEL HERPES AVIAR RECOMBINANTES QUE CONTIENEN MÚLTIPLES GENES EXTRAÑOS*”.

SOLICITANTE : CEVA SANTE ANIMALE.

EXPEDIENTE No. NC2021/0007958.

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ, abogada, mayor de edad, identificada con cédula de ciudadanía número **51.975.664** de Bogotá y tarjeta profesional número **83.823** del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad **CEVA SANTE ANIMALE.**, manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, me permito presentar respuesta al examen de fondo realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la CAN, según el oficio indicado en la referencia.

1. SOBRE LA SOLICITUD.

- 1.1 Respecto a la excepción de patentabilidad, esa oficina establece que, el objeto de la reivindicación 21 no es patentable porque, aunque reclama una vacuna multivalente, se caracteriza únicamente porque comprende “una cantidad inmunizante eficaz de un virus del herpes aviar recombinante”, lo que se relaciona implícitamente con métodos terapéuticos. Adicionalmente, esa Oficina advierte que el objeto de la reivindicación 24 no es patentable, toda vez que, reclama un kit de vacunación para inmunizar a un ave, que comprende “una cantidad eficaz de la vacuna multivalente” y “un medio para administrar dicha vacuna a dicha ave”, lo que se relaciona implícitamente con métodos terapéuticos. En respuesta, se presenta un nuevo pliego donde las reivindicaciones 21 y 24 actuales (nuevas reivindicaciones 18 y 21) han sido objetadas por la señora Examinadora quien considera que estarían implícitamente relacionadas con métodos de tratamiento

terapéuticos excluidos de patentabilidad. Al respecto, nos permitimos respetuosamente manifestar nuestra discrepancia. En efecto, la reivindicación 21 es una reivindicación de producto que se refiere a una vacuna que es una composición inmunológica. Dicho tipo de reivindicación es patentable. Asimismo, la reivindicación 24 es también una reivindicación de producto, que se refiere a un kit que comprende dos objetos, a saber, la composición de la vacuna y los medios para administrar dicha vacuna. No obstante lo anterior, en un claro esfuerzo del Solicitante por agilizar la resolución favorable del presente caso, los términos “*inmunizante eficaz*” y “*eficaz*” han sido eliminados de las nuevas reivindicaciones 18 y 21 respectivamente.

- 1.2 Respecto a las reivindicaciones relativas a un uso, la señora examinadora advierte que la reivindicación 22 no se considera patentable, teniendo en cuenta que, aunque reclama un HVT recombinante, se caracteriza por su uso dado que, menciona “para uso para inmunizar un ave (...)”. Adicionalmente, define que la reivindicación 23 no se considera patentable, teniendo en cuenta que, aunque reclama una vacuna multivalente, se caracteriza por “su uso en un método para vacunar a un ave simultáneamente contra al menos dos patógenos”. En respuesta, se presenta un nuevo pliego donde las reivindicaciones 22 y 23 anteriores (nuevas reivindicaciones 19 y 20) han sido reformuladas tal como se detalló arriba con el propósito de subsanar la objeción recibida.
- 1.3 Respecto al Título, la Examinadora define que no refleja de manera clara y específica el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual en respuesta, ha sido enmendado de acuerdo a lo sugerido, como sigue:

“VIRUS DEL HERPES AVIAR RECOMBINANTES QUE CONTIENEN UNA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS QUE CODIFICA LA PROTEÍNA F DE NDV Y UNA SECUENCIA DE NUCLEÓTIDOS QUE CODIFICA LA PROTEÍNA GB DE ILTV”.

- 1.4 Respecto a las reivindicaciones, esa Oficina de patentes indica que la reivindicación 1 no es clara ni tiene sustento en la descripción porque pretende reclamar un virus del herpes recombinante de pavo sin mencionar todas las características técnicas esenciales que definen la invención y permiten diferenciarla del estado de la técnica y advierte que debe ser autosuficiente y comprender todas las características técnicas esenciales del producto reclamado, con el objetivo de poder distinguir inequívocamente la invención del estado de la técnica. Además, advierte que no se evidencia que la inserción de la segunda secuencia de nucleótidos recombinante se realice en cualquier región ubicada entre HVT064 y HVT070, sino que únicamente hay evidencia de la inserción entre HVT065 y HVT066 y sugiere definir el virus del herpes recombinante de pavo por los

promotores, la secuencia de polipéptido que codifican y modificar la región de inserción de la segunda secuencia recombinante, mencionando que se encuentra ubicada entre HVT065 y HVT066, de acuerdo con lo explorado en el capítulo descriptivo y enseñado en la figura 1B. Agrega que la reivindicación 1 no es clara porque la expresión "al menos" es imprecisa y no permite definir el alcance de la materia reclamada. Además, define que no tiene sustento en la descripción. De igual forma advierte que las reivindicaciones 7 a 10, 12 a 16 se requieren porque no son claras ya que mencionan "*un fragmento inmunogénico*", "*fragmentos inmunogénicos*" o "*cualquier fragmento*", expresiones imprecisas que no permiten definir el alcance de la secuencia a la cual se relacionan. Agrega que las reivindicaciones 9, 13, 14, 15 y 16 no son claras porque mencionan el término "*preferentemente*" el cual es impreciso dado que, no permite definir el alcance de la invención.

- 1.5 Respecto a la Descripción, esa oficina indica que al revisar el capítulo descriptivo, se observa que no enseña evidencia técnica que se pueda relacionar con un virus del herpes recombinante de pavo (HVT) que comprenda al menos una primera y una segunda secuencia de nucleótidos recombinante, en donde cada secuencia de nucleótidos recombinante codifique cualquier polipéptido, en donde la primera secuencia de nucleótidos recombinante se inserta en la región intergénica del genoma viral ubicada entre HVT053 y HVT054, y en donde la segunda secuencia de nucleótidos recombinante se inserta en una región intergénica del genoma viral ubicada entre HVT064 y HVT070. En este punto se aclara que, la evidencia técnica divulgada en la descripción con radicado No NC2021/0007958 de 17 de junio de 2021 se relaciona con regiones intergénicas concretas: i) HVT053 y HVT054 y ii) HVT065 y HVT066 y con las proteínas: F del NVD y gB de ILTV.
- 1.6 Sobre los requerimientos de claridad de las reivindicaciones y de la descripción, tal como se señaló previamente, la reivindicación 1 ha sido enmendada para centrarse en un virus del herpes recombinante de pavo en donde un primer ácido nucleico recombinante se inserta en el sitio de inserción ubicado entre HVT0053 y HVT0054 y un segundo ácido nucleico se inserta en el sitio de inserción ubicado entre HVT0065 y HVT0066, como se ejemplifica en la solicitud tal como se presentó originalmente. La invención se refiere a HVT recombinantes multivalentes y sus usos, en particular para vacunar aves de corral. La invención surge de la demostración de que se pueden generar con éxito HVT recombinantes que contienen múltiples genes extraños mediante el uso de determinados **sitios de clonación separados** que, en combinación, permiten la generación de HVT multivalentes estables. La invención en la presente solicitud divulga, por primera vez, la construcción exitosa de HVT multivalentes mediante el uso en

combinación de los sitios de inserción ubicados entre HVT0053 y HVT0054 y el sitio de inserción ubicado entre HVT0065 y HVT0066 que permite obtener HVT que son estables y capaces de expresar genes extraños. La limitación a ácidos nucleicos recombinantes específicos y promotores específicos sería injusta, ya que el propósito de la presente invención es proporcionar un HVT multivalente que sea capaz de expresar dos péptidos antigénicos de interés, independientemente de cuáles sean dichos péptidos antigénicos, debido a la combinación específica de los sitios de inserción reivindicados. La solicitud tal como se presentó divulga varios ejemplos de péptidos antigénicos que pueden expresarse, así como varios promotores que pueden usarse. Es una práctica común para la persona del oficio de nivel medio seleccionar el péptido antigénico apropiado y el promotor apropiado según el patógeno diana. Además, la solicitud tal como se presentó describe en su totalidad cómo preparar las construcciones reivindicadas (ver páginas 15-16 y ejemplo 1 del documento PCT correspondiente). Por lo tanto, se considera que la persona del oficio de nivel medio es capaz de implementar el objeto reivindicado en todo su alcance. Por otra parte, los términos “*fragmentos inmunogénicos*” y “*cualquier fragmento*” objetados han sido eliminados de las reivindicaciones 7 a 10 y 12 a 16 anteriores. Finalmente, los términos objetados “*preferentemente*” y las características asociadas han sido eliminados de las reivindicaciones 9, 13, 14, 15 y 16 anteriores y las formas de realización correspondientes han sido introducidas en las nuevas reivindicaciones.

- 1.7 En respuesta a dichas objeciones, se presenta como modificación el nuevo pliego reivindicatorio limpio con pago por modificación voluntaria bajo el numero NC2024/0003931.
- 1.8 Particularmente, en el nuevo pliego reivindicatorio, la reivindicación 1 ha sido enmendada para centrarse en un HVT multivalente que comprende dos ácidos nucleicos recombinantes insertados entre HVT0053 y HVT0054 y entre HVT0065 y HVT0066.
- 1.9 Por otra parte, han sido introducidas nuevas reivindicaciones para cubrir alternativas que antes se incluían mediante el término “*preferentemente*”.
- 1.10 La reivindicación 14, que era idéntica a la reivindicación 13, ha sido eliminada.
- 1.11 Las reivindicaciones 22 y 23 (correspondientes a la nuevas reivindicaciones 19 y 20) han sido reformuladas como sigue:

19. Un HVT recombinante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de una composición para inmunizar aves, tal como aves de corral, contra un patógeno.

20. Una vacuna multivalente de acuerdo con la reivindicación 18, para la fabricación de una composición de vacuna para aves simultáneamente contra

al menos dos patógenos.

- 1.12 Las reivindicaciones 21 y 24 actuales (nuevas reivindicaciones 18 y 21) han sido enmendadas para eliminar los términos “*inmunizante eficaz*” y “*eficaz*” respectivamente.
- 1.13 Finalmente, han sido adaptadas la numeración y dependencia de las reivindicaciones según corresponda.
- 1.14 Con lo anterior esperamos haber cumplido con los requerimientos exigidos por ese despacho en el oficio de la referencia y solicitamos se tengan en cuenta dentro del presente. Es de aclarar que tales correcciones obedecen a los requerimientos exigidos por ese despacho y por tanto no pretenden ampliar la materia inicialmente presentada.

2. RESPECTO AL ESTADO DE LA TECNICA.

- 2.1 El examinador se refiere a que consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró el siguiente documento que anticipa el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2013144355	"Multivalent recombinant avian herpes viruses and vaccines for immunizing avian species"	03 de octubre de 2013
D2	WO2013082327	"Recombinant HVT vectors expressing antigens of avian pathogens and uses thereof"	06 de junio de 2013

- 2.2 En ese sentido procede a establecer una tabla de comparación y concluye que la presente se ve afectada de la siguiente manera:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2013144355	1 a 20	Nivel inventivo
D2	WO2013082327	1 a 20	Nivel inventivo

- 2.3 El Examinador ha reconocido la novedad de la materia reivindicada, pero ha

- objetado su actividad inventiva en vista de lo revelado en los documentos **D1** y **D2**.
- 2.4 Pues bien, la invención se refiere a HVT recombinantes que comprenden una primera secuencia de nucleótidos recombinante que se inserta en la región intergénica del genoma viral ubicado entre HVT053 y HVT054, y una segunda secuencia de nucleótidos recombinante que se inserta en una región intergénica del genoma viral ubicada entre HVT065 y HVT066.
- 2.5 El propósito de la presente invención es proporcionar **un HVT multivalente** que permite expresar de manera estable y eficiente dos péptidos antigénicos recombinantes, debido al uso específico de dos sitios de inserción que pueden usarse **en combinación**. El HVT multivalente de la presente invención es particularmente adecuado para vacunar aves de corral.
- 2.6 **D1** se refiere a HVT multivalentes que utilizan, entre otros, el sitio de inserción HVT053-HVT054. **D1**, sin embargo, no divulga ni sugiere el sitio de inserción ubicado entre HVT065 y HVT066 tal como se reivindica en el presente.
- 2.7 **D2** divulga HVT recombinantes que comprenden secuencia(s) de nucleótidos recombinantes insertadas en una **única región intergénica** del genoma viral ubicada entre HVT064 y HVT070. **D2** no se refiere a construcciones multivalentes y de sitios múltiples.
- 2.8 Como observación preliminar, debemos señalar que podrían existir numerosos sitios de clonación potenciales en un virus del herpes. El virus del herpes tiene aproximadamente 160 kb de largo y contiene muchas regiones codificantes diferentes. Según Afonso *et al.* (J. Virology 75(2), 2001, 971), el genoma del virus HVT contiene **397 ORF** de 60 a 2164 codones, de los cuales se estima que 99 son genes funcionales. Si se sigue un razonamiento sencillo, esto representaría casi 400 sitios de clonación potenciales, o $400 \times 400 = \text{¡160.000 combinaciones de dos sitios de clonación!}$.
- 2.9 Además, el conocimiento de los sitios de clonación potenciales utilizados en construcciones monovalentes no sugiere un resultado exitoso en el contexto de una construcción multivalente tal como se reivindica en la presente solicitud. Lo anterior se reconoce en el documento **WO2013057236**. En este documento, los intentos de generar un HV bivalente mediante el uso de dos sitios de inserción conocidos (US10 y UL54.5) fallaron, lo que llevó a concluir que diseñar bivalentes “*no es un proceso simple que pueda extrapolarse a partir de la información existente*” (ver página 1232, primer párrafo). Por lo tanto, en el momento de la presentación de la presente solicitud, incluso si hubiera habido interés en obtener virus del herpes que codificaran varios antígenos, lograr tal resultado no se consideraba una tarea obvia.
- 2.10 Hasta que se realizó la presente invención, no se sabía que un sitio de inserción

ubicado entre HVT065 y HVT066 podría usarse en el contexto de una **construcción multivalente de sitios múltiples**, en combinación con HVT053-HVT054.

- 2.11 Además, como se explicó con anterioridad, la enseñanza de **D2** (acerca de construcciones multivalentes de un solo sitio) no se puede aplicar a las construcciones multivalentes de sitios múltiples según la invención.
- 2.12 Como se muestra en la sección experimental, el HVT multivalente, tal como se reivindica en la presente solicitud, permite la expresión estable de genes clonados *in vitro* e *in vivo*, y puede proporcionar una fuerte inmunidad protectora *in vivo*. En este sentido:
- El **ejemplo 6** muestra que el HVT recombinante doble de acuerdo con la invención indujo anticuerpos anti-NDV tan pronto como tres semanas después de la inoculación y aumentaron los anticuerpos anti-NDV posteriormente;
 - El **ejemplo 7** muestra que todo el HVT recombinante doble de acuerdo con la invención indujo una inmunidad protectora en pollos contra la exposición a ILTV virulento;
 - El **ejemplo 8** muestra que todo el HVT recombinante doble de acuerdo con la invención indujo una inmunidad protectora en pollos frente a la exposición a NDV.
- 2.13 Además, la descripción de la presente solicitud indica claramente que:
- “Ventajosamente, los HVT multivalentes recombinantes de la invención presentan un **alto nivel de estabilidad** a través de pases, lo que corresponde a una coexpresión de las secuencias de nucleótidos recombinantes en células de especies aviares, preferentemente células CEF, incluso después de 10 o más pases, preferentemente después de 15 pases, incluso más preferentemente después de 20 pases”* (página 18, líneas 22-25; y Ejemplo 5 del documento PCT correspondiente, énfasis añadido).
- 2.14 La persona del oficio de nivel medio no habría sugerido ni esperado tales resultados y ventajas. Por lo tanto, el arte previo no proporcionó ninguna sugerencia para combinar los sitios de inserción reivindicados, y los resultados demuestran propiedades notables de los HVT reivindicados.
- 2.15 Con base en estas consideraciones nos permitimos concluir que la presente solicitud, tal como se reivindica en el nuevo pliego reivindicatorio, cumple debidamente con el requisito de actividad inventiva.
- 2.16 Con la presente, el solicitante por tanto presenta un nuevo pliego reivindicatorio en versión limpia bajo pago de tasa por modificación voluntaria mediante el radicado NC2024/0003931-.
- 2.17 En conclusión, el nuevo pliego reivindicatorio se puede considerar novedoso y con altura o nivel inventivo ya que no se define o sugiere en el arte anterior

particularmente en el documento D1 y D2 o su combinación y por lo tanto, la presente solicitud cumple el requisito de novedad y altura inventiva.

- 2.18 En consecuencia, a la luz de todo lo anterior, me permito solicitar a ese despacho que la presente solicitud sea evaluada y en consecuencia sea concedida bajo el tenor de las nuevas reivindicaciones. Sin embargo, incluso si el examinador lo considera insuficiente en conjunto con las nuevas reivindicaciones o el razonamiento que aquí se presenta, la solicitante ruega respetuosamente que se le ofrezca una nueva oportunidad, a través un nuevo Oficio de fondo, para expresarse sobre cualquier tema en controversia, de manera que la Solicitante está en absoluta disposición a presentar toda aquella enmienda y/o argumento adicional, que esa Oficina pudiera llegar a considerar necesario para poder resolver en forma favorable al presente trámite.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta respuesta con base en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y demás normas concordantes.

4. ANEXOS.

- 4.1 NUEVO PLIEGO REIVINDICATORIO LIMPIO
- 4.2 PAGO TASA POR MODIFICACIÓN VOLUNTARIA NC2024/0003931.

5. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas de abogado situadas en la Carrera 58 N° 134-57 - Torre 2 - Oficina 601 – Bogotá, Colombia.

Señora directora,



ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

C.C. 51.975.664 de Bogotá

T.P. 83823 del C.S.J