

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0014778

Solicitud de Patente de Invención titulada: “SUBUNIDAD S1 DE LA PROTEÍNA DE ESPÍCULA DE CORONAVIRUS QUE COMPRENDE UNA MUTACIÓN A CISTEÍNA”

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref.: P2021/000205

RESPUESTA AL OFICIO No. 3399, NOTIFICADO EL 10 DE MARZO DE 2025
(TERCER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado el 07 de octubre de 2024, como respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se limita el alcance de la Reivindicación 1 para especificar que la proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) comprende las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 3, 4 y 77, lo cual tiene parcialmente soporte en la antigua Reivindicación 7, que ya definía estas secuencias (junto con secuencias adicionales SEQ ID NO: 5, 6, 7 y 8;
- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 9;
- se ajustaron las dependencias de las nuevas Reivindicaciones 2 a 7 (antiguas Reivindicaciones 10 a 15) de acuerdo con las modificaciones realizadas.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia reclamada inicialmente.

2. a- El Despacho insiste en que las Reivindicaciones 1 a 6 y 8 a 14 no se consideran una invención, dado que reclaman una proteína de espícula de coronavirus aviar que comprende una cisteína en la posición de aminoácidos 267, donde la proteína no es de cepa Beaudette. De igual manera, se reclama la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína, la partícula viral y el virus de la bronquitis infecciosa (IBV) que comprenden la proteína, así como la célula que comprende la partícula o el IBV, sin incluir características técnicas esenciales estructurales que permitan diferenciar la materia reclamada del material biológico existente en la naturaleza.

Así, para el Despacho, el alcance reclamado incluye proteínas de virus existentes en la naturaleza que contienen una cisteína en la posición 267, lo que se evidencia al comparar la secuencia reclamada y las secuencias con números de acceso F4MIY61¹ de la base de datos UniProt y ADA83557.1² de GenBank, las cuales tienen 97,42 % de identidad con la SEQ ID NO: 1, y las cuales corresponden a la subunidad S1 de la proteína de espícula del IBV cepa Mass41, del serotipo Massachussets.

b- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como lo expliqué en el numeral 1 del presente memorial.

Particularmente, y sin que esté de acuerdo con la insistente posición del Despacho, la nueva Reivindicación 1 ahora define la proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) de acuerdo con su secuencia de aminoácidos, particularmente, algunas de las secuencias definidas en la Reivindicación 7, la cual no fue objetada por reclamar materia existente en la naturaleza. Así, la proteína de espícula **recombinante** del IBV de la invención comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 2, 3, 4 o 77.

¹ <https://www.uniprot.org/uniprotkb/F4MIY6/entry>

² [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/ADA83557.1?report=genbank&log\\$=protop&blast_rank=1&RID=U7436EDB016](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/ADA83557.1?report=genbank&log$=protop&blast_rank=1&RID=U7436EDB016)

Así, es aún más evidente ahora que las proteínas de espícula recombinante reclamadas son diferentes estructuralmente de las proteínas de espícula de la cepa M41 aisladas de la naturaleza citadas por el Despacho en los alineamientos 1 y 2 del numeral 4 del tercer examen de fondo. Es decir, la proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) reclamada corresponde a materia modificada y de ninguna forma corresponde a la proteína tal cual se encuentra en la naturaleza; por el contrario, es necesaria la intervención humana, particularmente y entre otras características estructurales de las secuencias reclamadas, se requiere la modificación de la posición de aminoácido 267, introducida a través de una mutación, para su obtención.

En este sentido, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto **no** corresponde a materia excluida de patentabilidad de acuerdo con la Decisión 486, que establece el Régimen Común de Propiedad Industrial para los países miembros de la Comunidad Andina.

3. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones con respecto a la claridad, concisión y soporte del Capítulo Reivindicatorio:

- la Reivindicación 7 carece de claridad, ya que es dependiente de las Reivindicaciones 1 a 6 y menciona que menciona que la proteína de espícula de IBV comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 77. No obstante, la Reivindicación 1 menciona que *“una parte de la subunidad S1 pertenece a un virus de la bronquitis infecciosa (IBV) con un tropismo celular o tisular restringido”*, lo que hace alusión a un resultado a alcanzar y no es claro si dicha *“parte”* de la subunidad S1 está comprendida en las SEQ ID NO referidas en la reivindicación 7. Asimismo, se menciona que la posición 267 se modifica con respecto a la SEQ ID NO: 1, pero la Reivindicación 7 se refiere a otras SEQ ID NO. Por otro lado, se usa la expresión *“una parte”* que es imprecisa y no permite definir la estructura de la proteína;
- la Reivindicación 15 carece de claridad y soporte en el Capítulo Descriptivo ya que no se evidencia el desarrollo de una composición que comprenda la proteína de espícula, la partícula viral o el IBV y tampoco se definen los demás elementos que conforman la composición, tales como los excipientes o el portador, ni sus proporciones.

ii) Por otro lado, el Despacho indica que el Capítulo Descriptivo carece de suficiencia, ya que se reclama una proteína de espícula del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) que comprende una cisteína en el aminoácido 267, donde la proteína no es de una cepa Beaudette de IBV. No obstante, la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para cualquier proteína de espícula de IBV perteneciente a cualquier cepa diferente a Beaudette que comprenda una cisteína en la posición 267 y únicamente hay evidencia para las proteínas de SEQ ID NO: 2, 3, 4 y 77, derivadas de las cepas H52, CR88, QX y ArkDPI. Por lo cual, no es posible extrapolar los efectos técnicos a cualquier proteína con las características mencionadas. Adicionalmente, el Capítulo Descriptivo no evidencia el desarrollo de una composición y tampoco se define la mejor manera conocida por el solicitante para llevar a la práctica tal composición, incluyendo excipientes y sus proporciones. Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia tendría que recurrir a experimentación adicional excesiva para reproducir la invención.

b- En respuesta, llamo la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, como se han explicado en los puntos anteriores. Particularmente, la limitación de la Reivindicación 1 a las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO. 2, 3, 4 y 77.

En vista de lo anterior, y sin aceptar de ninguna manera las objeciones del Despacho, con el único fin de facilitar el trámite de la solicitud, se ha definido estructuralmente la proteína de espícula recombinante del IBV de acuerdo con las secuencias específicas que (i) el Despacho encuentra soportadas suficientemente en el Capítulo Descriptivo, y (ii) se han eliminado las definiciones funcionales que causaron insistentes objeciones. Por lo tanto, considero totalmente superadas las objeciones relacionadas.

Por otro lado, en cuanto a la supuesta falta de soporte y suficiencia en el Capítulo Descriptivo de la Reivindicación 7 (antigua Reivindicación 15), es necesario mencionar que el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) indica que *“Si el objeto de la invención es un nuevo compuesto, el solicitante de la patente tiene derecho a reivindicar las composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener ese nuevo compuesto, pero no está obligado a utilizar ejemplos de cómo diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto porque “la solución aportada por la invención”, es decir, el objeto de la invención es “el nuevo compuesto”. Se entiende que una persona versada en materia farmacéutica está en capacidad de diseñar y preparar composiciones concretas que contengan el nuevo compuesto, con la información divulgada en la solicitud y con sus*

conocimientos generales sobre el estado de la técnica.” (Subrayado fuera de texto) ³. Por lo anterior, es posible afirmar que no es necesario que el Capítulo Descriptivo incluya ejemplos que revelen composiciones específicas para que se considere que éste divulga suficientemente la invención, ni dichas composiciones deben ser definidas por medio de excipientes específicos adicionales.

Asimismo, es necesario resaltar que, de acuerdo con el MAP, una invención *“puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta” (Subrayado fuera de texto) ⁴. De hecho, el requisito de suficiencia no implica la necesidad de proveer evidencia de cada uno de los elementos que comprenden el concepto inventivo, sino solo la información necesaria para (i) probar que el Solicitante posee la invención; (ii) capacitar a la persona versada en la materia para reproducir la invención sin necesidad de acudir a experimentación adicional excesiva; y (iii) mostrar la mejor manera de implementar la invención. Para este caso, la invención cumple con todas las condiciones, ya que detalla las diferentes proteínas y composiciones reclamadas y ejemplifica la forma de producirlas, así como la información que demuestra los efectos técnicos respectivos.*

En este sentido, me permito señalar que un inventor tiene derecho a reclamar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solo las modalidades específicamente ilustradas en los ejemplos, que deben ser considerados como ilustrativos más que limitativos. Así, una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado, y no solamente las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud. Limitar aún más el alcance reclamado, como lo sugiere el Despacho, mediante la definición específica de todas y cada una de las modalidades incluidas dentro del concepto inventivo restringiría de manera injusta dicho concepto inventivo legítimamente desarrollado por los inventores, y solamente facilitaría a un posible competidor producir una composición similar modificando dichos elementos no esenciales, aprovechándose indebidamente del conocimiento contenido en la solicitud sin

³ Comunidad Andina de Naciones - Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 3.1.2.5

⁴ *Ibidem*. Sección 3.1.2

infringir la patente, lo cual desdibujaría completamente el objetivo del sistema de protección por patente.

Por lo tanto, la Reivindicación 7 y la totalidad del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en el artículo 30 de la Decisión 486, y el Capítulo Descriptivo es completamente compatible con el alcance reclamado en las reivindicaciones, permitiéndole a la persona medianamente versada en la materia comprender y reproducir la invención, permitiéndole a la persona medianamente en la materia no sólo entender clara e inequívocamente el alcance reclamado, sino también reproducir la invención a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

5. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 7 y 15 carecen de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de la patente US8828407 (D1) y del documento “*Selection of and recombination between minor variants lead to the adaptation of an avian coronavirus to primate cells*”⁵ (D2).

En particular, el Despacho considera que D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 7, ya que divulga una proteína de espícula (S) del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) que comprende el dominio S1 de una cepa de IBV con tropismo restringido incapaz de crecer en una línea celular. Además, en una modalidad particular, D1 divulga una proteína S1 de la cepa M41 que comprende la SEQ ID NO: 6 que posee un 97,14%; 97,05%; 81,86%; 82,12%; 80,99%; 81,44%; 83,26%; 86,98% y 86,46% de identidad con las SEQ ID NO: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 77 reclamadas, respectivamente.

Al respecto, el Despacho señala que la diferencia entre la invención definida por la Reivindicación 7 y lo divulgado en D1 consiste en las secuencias específicas de las proteínas reclamadas, que comprenden una cisteína en la posición de aminoácido 267. Sin embargo, no hay evidencia de que la inclusión de estas secuencias específicamente reclamadas proporcione una proteína de espícula (S) con algún efecto técnico diferente al proporcionado en D1, considerando que una proteína S con un tropismo extendido en cultivo celular ya había sido prevista en dicho documento.

Adicionalmente, el Despacho considera que no está probado que todas las proteínas reclamadas tengan efecto técnico, ya que sólo hay evidencia para las SEQ ID NO: 2 a 4 y 77,

⁵ Fang, S. G., et al. (2005). Selection of and recombination between minor variants lead to the adaptation of an avian coronavirus to primate cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 336(2), p. 417-423.

según los Ejemplos 1 a 4 del Capítulo Descriptivo. Asimismo, no hay evidencia de algún efecto técnico atribuible a la sustitución a cisteína en la posición 267 en cualquier IBV.

Así las cosas, el problema técnico es: “¿Cómo modificar la proteína de espícula (S) del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) conocida en D1 con el fin de proporcionar otra proteína alternativa?”

Sin embargo, la inclusión de una sustitución a cisteína en la posición 267 de la proteína S del IBN ya se encuentra divulgado en D2, que se refiere a la caracterización de los cambios genotípicos de la proteína de espícula (S) de la cepa Beaudette del virus de la bronquitis infecciosa del coronavirus aviar (IBV), durante la adaptación del virus del embrión de pollo a las células Vero. Adicionalmente, el documento muestra que se presentan 49 sustituciones de aminoácidos en la cepa como adaptación al cultivo en células Vero, 26 de las cuales se encuentran en la proteína. En particular, se divulga una sustitución de fenilalanina a cisteína en la posición 267 del dominio S1 de la proteína S. sustituciones en el dominio S1 como la sustitución F267C del documento D2 en la proteína S de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 7. Por lo cual se considera obvia y carece de nivel inventivo.

Adicionalmente, D1 divulga una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína, un plásmido que comprende el ácido nucleico, una célula transfectada con el plásmido, un virus de bronquitis infecciosa que comprende la proteína o el ácido nucleico que la codifica, donde el virus está atenuado y una composición que comprende el virus y un diluyente, adyuvante, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

A la luz de lo anterior, el Despacho señala que la Reivindicación 15 dependiente, no menciona alguna característica que, en combinación con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la proteína de la Reivindicación 7, por lo que también carece de nivel inventivo.

b- i) En respuesta a esta objeción, considero relevante volver a resaltar las drásticas limitaciones introducidas en el alcance de la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado. Así, como se ha indicado en repetidas ocasiones a lo largo de este memorial, la nueva Reivindicación ahora reclama una proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre las SEQ ID NO: 2, 3, 4 o 77, y en donde dicha proteína de espícula no es de una cepa Beaudette de IBV. Es decir, y sin que esta limitación se interprete como una aceptación de las conclusiones del Despacho, el alcance de la Reivindicación 1 se ha limitado

a las secuencias que el Despacho ha encontrado como que tienen evidencia de un efecto técnico sorprendente según los Ejemplos 1 a 4 del Capítulo Descriptivo. Teniendo en cuenta lo anterior, considero respetuosamente que la objeción de supuesta falta de nivel inventivo debería ser reconsiderada.

En cualquier caso, me permito presentar argumentos adicionales tendientes a demostrar por qué tales secuencias y las Reivindicaciones 1 a 7 del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto no son obvias a la luz de D1 y D2, de acuerdo con lo estipulado por la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)⁶, que señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” o “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada

En primer lugar, me permito aclarar que la Guía de la SIC establece claramente que el estado de la técnica cercano es *“un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno relevante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, o propósito”*. Para el presente caso, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud con el fin de partir de los mismos hechos que el DEspacho.

D1 divulga una proteína S quimérica de coronavirus que se basa en una proteína S de una cepa de coronavirus con tropismo tisular restringido, que comprende al menos parte de la subunidad S2 de una cepa de coronavirus caracterizada por tener tropismo tisular extendido. El propósito de dicha configuración es conferir tropismo tisular extendido a un virus que contiene la proteína S quimérica. Específicamente, D1 identifica una secuencia dentro de la subunidad S2 de la cepa Beaudette, que corresponde a los residuos 686 a 691, que incluye el sitio de unión a heparán sulfato. Dicho sitio de unión es considerado como una porción clave que determina la capacidad de crecimiento del virus en un cultivo celular.

⁶ Superintendencia de Industria y Comercio, 2014, Sección 2.13.5, páginas 131-134

En consecuencia, las enseñanzas de D1 se soportan en el uso de un dominio S1 de una cepa IBV con tropismo restringido, *i.e.*, que no puede replicarse en un cultivo celular, que logra el tropismo extendido únicamente a través de la incorporación de un segmento del dominio S2 de una cepa con tropismo más amplio.

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano

Tal como señaló el Despacho en el examen de fondo, la materia reclamada difiere de aquella divulgada en D1 por las secuencias de aminoácidos de cada proteína, particularmente, las secuencias que ahora se reclaman son las SEQ ID NO. 2 a 4 y 77. Todas estas secuencias tienen una cisteína en la posición de aminoácido 267, pero, como es evidente, dicha mutación no es la única diferencia frente a las secuencias de D1.

En particular, D1 no sugiere que la subunidad S1 contribuye al tropismo extendido en cultivos celulares, y tampoco divulga o señala la mutación específica en la posición 267 en la subunidad S1. En cambio, la invención se basa en la novedosa identificación de sustituciones potenciadores de tropismo dentro de la subunidad S1 de cepas IBV con tropismo restringido. Más específicamente, las mutaciones F267C, L269C, L270C y L274C mostraron mejorar significativamente la replicación viral en cultivos celulares, incluso cuando la proteína de espícula se origina de cepas IBV no cultivables. Este conocimiento no se divulga ni tampoco es obvio a partir de D1, que referencia tal referencia la funcionalidad descrita como proveniente de modificaciones sobre la subunidad S2.

Adicionalmente, el Despacho señala que la SEQ ID NO: 6 divulgada en el Ejemplo 1 y la Figura 12a de D1 es idéntica en más del 86% a las secuencias reclamadas en la presente invención. Sin embargo, el Ejemplo 1 de D1 describe los constructos quiméricos: uno que comprende la subunidad S1 de M41 y la subunidad S2 de Beaudette (M1B2), y el otro que comprende la subunidad S1 de Beaudette y la subunidad S2 de M41 (B1M2). lo cual, es notorio que ambos constructos contienen al menos una subunidad derivada de Beaudette, y fueron generados a través de clonación por PCR superpuesta utilizando sitios de restricción que flanquean el gen S. Estas enseñanzas difieren marcadamente de la presente invención, que expresamente excluye proteínas de espícula de origen Beaudette.

Por otro lado, la Figura 12a de D1 muestra la SEQ ID NO: 6 de la proteína S de la cepa M41, donde se evidencia que todos los constructos quiméricos de espícula en D1 incorporan al menos una subunidad derivada de Beaudette. Por lo tanto, las enseñanzas de D1 alejan a la

persona medianamente versada en la materia de la presente invención, que enfatiza en el uso de proteínas de espícula no derivadas de Beaudette, incluyendo las reclamadas en las SEQ ID NOs: 2 a 4 y 77.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Ahora bien, contrario a las afirmaciones del Despacho, la estructura particular de la proteína reclamada le confiere un efecto técnico que no se deriva de manera obvia de las enseñanzas de D1. Más específicamente, y como se indicó en el punto anterior, las mutaciones F267C, L269C, L270C y L274C sobre la subunidad S1 de cepas IBV con tropismo restringido, incluidas en las secuencias reclamadas en la presente invención, mostraron mejorar significativamente la replicación viral en cultivos celulares, incluso cuando la proteína de espícula se origina de cepas IBV no cultivables. Este efecto técnico no se divulga ni tampoco es obvio a partir de D1, que referencia tal característica como proveniente de modificaciones sobre la subunidad S2 únicamente.

Por otro lado, para dar soporte adicional a los efectos técnicos de la invención, me permito dirigir la atención del Despacho sobre los resultados detallados en los ejemplos del Capítulo Descriptivo, resumidos a continuación:

- el Ejemplo 1 describe cómo la mutación única de fenilalanina en cisteína en la posición 267 de la espícula H52 (mutación F267C) hace que el virus se capaz de replicarse en células HEK 293T, característica ausente en el virus de tipo silvestre H52. Adicionalmente, los datos de este ejemplo muestran que esta mutación produce un tropismo celular y de cultivo extendidos, evidenciado en la capacidad de que este IBV recombinante puede cultivarse eficazmente en diferentes líneas celulares, como EB66, PBS-12SF y células HEK 293T. Por otro lado, se menciona que tal mutación no influye en la replicación *in ovo* del virus, y se evidencian cinéticas de replicación similares tanto *in ovo* como *in vivo*. Finalmente, se resalta que la eficacia de la vacuna es mantenida incluso después del pasaje en una línea celular, siendo útil para el desarrollo de una vacuna IBC que no requiera cultivo *in ovo*, sino el uso de líneas celulares;
- el Ejemplo 2 señala que la mutación L269C de la espícula CR88 permitió adaptar el virus a la propagación en células mientras que se mantenía la eficacia *in vivo*. Adicionalmente, se resalta que la carga de ARN viral fue reducida de manera significativa en los riñones de los animales vacunados con CR88 rIBV S L269C en comparación con el control de exposición, como también se observa en la

Figura 15. Lo anteriormente descrito, permitió concluir que la mutación en cisteína en la posición 267 de la espícula, que corresponde a la posición 269 en la espícula CR88 también produjo tropismo celular y tisular extendido en un IBV CR88 recombinante, sin afectar la replicación *in ovo*, similar a lo evidenciado en el Ejemplo 1;

- el Ejemplo 3 señala que la misma mutación que corresponde a la posición 270 en una espícula de IBV QX (mutación L270C) también redujo la carga de ARN viral en riñones de animales vacunados en comparación con el control de exposición y presentó una protección eficaz contra la exposición a D388 QX virulenta. De forma similar a los ejemplos anteriores, esta mutación adaptó el virus a la propagación en células manteniendo su eficacia *in vivo*. Finalmente, se determinó que el tropismo de cultivo tisular con la mutación de cisteína no fue restringida a los antecedentes genéticos homólogos, ya que la espícula de QX L270C se insertó en la estructura genética CR88 y H52, y CR88 rIBV QX S L270C y H52 rIBV QX S L270C, donde se replicaron eficazmente en células y se protegieron eficazmente contra la exposición a IBV D388 QX virulenta;
- el Ejemplo 4 señala que la misma mutación correspondiente a la posición 274 de la espícula ArkDPI. (mutación L274C) evidenció resultados similares que en los ejemplos previos, ya que el tropismo de cultivo tisular de una espícula con la mutación de cisteína no se restringió a los antecedentes genéticos homólogos, dado que el ectodominio de la espícula ArkDPI L274C se insertó en la estructura genética de H52, y H52 rIBV ArkDPI S Ecto L274C y se replicó de manera eficaz en las células.

Como indiqué anteriormente, los resultados sorprendentes derivados de las estructuras aminoacídicas reclamadas fueron ya reconocidos por el Despacho en su examen de fondo.

D. Deducir el problema técnico a solucionar

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho no tiene en cuenta los efectos técnicos mencionados anteriormente. Con lo que, el problema técnico debería ser: *¿Cómo producir una proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV)*

diferente de una cepa Beaudette de IBV, con un tropismo celular o tisular restringido, para la producción de una vacuna eficaz?

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

En el presente caso, D1 no contiene enseñanza o sugerencia alguna que hubiese motivado a la persona medianamente versada en la materia a la proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) con todas las características estructurales que se reclaman en las reivindicaciones, ni mucho menos a tener una expectativa razonable de que dicha proteína podría conducir a los efectos técnicos mencionados anteriormente.

Para superar las deficiencias de D1, el Despacho cita a D2 como documento complementario. Este documento describe **cambios mutacionales en la proteína de espícula de Beaudette** seguido de la adaptación a células Vero, reportando un total de 26 sustituciones, 18 en la subunidad S1 y 7 en S2. Sin embargo, contrario a la opinión del Despacho, D2 no identifica o prioriza un residuo o mutación específica como crítica para la expansión del tropismo, y **mucho menos provee guía sobre cómo tales cambios pueden funcionar fuera del contexto de Beaudette**. Por lo anterior, la persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a seleccionar las sustituciones específicas de la invención, bajo el contexto de que las mutaciones evidenciadas en el arte previo se realizan sobre la proteína de espícula de Beaudette, para conseguir el resultado funcional demostrado en la presente solicitud.

Adicionalmente, **D2 se limita únicamente a la cepa Beaudette**, que se conoce por poseer una eficacia protectora reducida, haciéndola inviable para el desarrollo de vacunas, como se

mencionó previamente. En consecuencia, la persona medianamente versada en la materia no habría derivado o predicho razonablemente, a partir de D2, las sustituciones de cisteína funcionalmente mejoradas presentes en la invención, específicamente en el contexto de cepas no Beaudette de IBV.

Así las cosas, contrario a la opinión del Despacho, ninguno de los documentos D1 o D2 por sí mismos o en combinación enseñan o sugieren las secuencias de la proteína de espícula de IBV recombinante reclamadas en la nueva Reivindicación 1. Por otro lado, el efecto técnico, *i.e.*, tropismo mejorado en diferentes líneas celulares como EB66® y HEK 293T mientras se mantienen la protección *in vivo* contra múltiples cepas, como se demostró en los ejemplos, es un efecto técnico sorprendente e inesperado a la luz del arte previo.

iii) A la luz de las evidentes diferencias encontradas entre la materia reclamada en la solicitud frente al arte previo, vale la pena señalar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando la materia reclamada tiene una **estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan un **efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**⁷. En el presente caso, la persona medianamente versada en la materia, guiada por D1 y D2, no habría llegado a la estructura particular de la proteína de espícula reclamada como se explicó previamente, por ello, **su estructura es inesperada**. Adicionalmente, nada de los documentos citados habría permitido a la persona medianamente versada en la materia predecir que tal estructura particular hubiera provisto los efectos técnicos especificados en el Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, es importante resaltar que el análisis del nivel inventivo **no se debe basar únicamente** en si el invento es “mejor” o “mejorado” en relación con el arte previo, sino en si éste se **hubiera podido derivar directamente del mismo** que, como se mencionó anteriormente, no es el caso. De hecho, tal requerimiento es contrario al estándar de nivel inventivo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486, el cual es que la invención “*no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*” (Subrayado añadido), no que sea mejor o mejorada. Igualmente, con respecto a este requisito, el MAP indica que “*La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo*” (Énfasis añadido)⁸, lo cual no ha ocurrido, dado que el Despacho falla en explicar por qué la persona medianamente

⁷ Comunidad Andina de Naciones, *op. cit.*, Sección 11.11.1

⁸ *Ibidem*. Sección 11.3

versada en la materia habría modificado las secuencias divulgadas en D1 para llegar a las SEQ ID NOs: 2, 3, 4 y 77, excluido la cepa Beaudette de IBV y seleccionado particularmente la sustitución F267C basado en las enseñanzas de D1 y D2, que se dirigen específicamente a dicha cepa. En este punto, el Despacho habría podido argumentar incluso que cualquier proteína recombinante es sugerida por D1 y D2 ya que conoce la estructura de las secuencias reclamadas, *i.e.*, **análisis en retrospectiva**, no porque el arte previo en efecto provea enseñanza sobre tal estructura o sus efectos técnicos resultantes.

Al respecto, es necesario resaltar que el análisis retrospectivo del Despacho es evidente, ya que simplemente se combinaron características técnicas estructurales no relacionadas en porciones desglosados de D1 y D2, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara, partiendo del conocimiento provisto por la presente invención. En este caso, la mera mención de, por ejemplo, la SEQ ID NO: 6 de D1, sin considerar el contexto y las enseñanzas completas de este documento, o incluso las sustituciones F267C, L269C, L270C, y L274C, entre un gran número de sustituciones divulgadas en D2, no guía de forma inequívoca a la persona medianamente versada en la materia a obtener la invención y esperar razonablemente los efectos específicos conseguidos. Dichas divulgaciones solo representan una invitación a realizar investigación y desarrollo en el campo, y no guían de ninguna manera a la persona medianamente versada en la materia a obtener de manera inmediata y sin ambigüedades la materia aquí reclamada.

vi) En conclusión, como se resalta en el Artículo 18 de la Decisión 486, y a la luz de las claras evidencias en favor del nivel inventivo suministradas anteriormente, las características estructurales y efectos técnicos asociados a la proteína de espícula recombinante del virus de la bronquitis infecciosa (IBV) de la presente invención, no habrían podido ser dilucidadas ni mucho menos previstas a partir de la información aportada por D1, solo o en combinación con D2. De tal manera que en vista de que no existe en el estado de la técnica alguna indicación para modificar o adaptar la solución más cercana a fin de llegar a la invención reivindicada, la invención no es obvia y por ende el nivel inventivo de la misma debe ser reconocido.

6. Adicionalmente, y solo a título ilustrativo, me permito destacar que el privilegio de patente ha sido otorgado para el concepto inventivo comprendido por la presente solicitud en Brasil, Estados Unidos y Eurasia. Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países **no son vinculantes**, en tanto que no obligan de manera alguna a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los

criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

7. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago de la tasa por modificaciones a las reivindicaciones.