

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 9872

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

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 Resolución N° 36105 de 29 de junio de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó patente de invención a la creación denominada: “COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN EL VIRUS CHIKUNGUNYA INMUNOGÉNICO CHIKV-DELTA5NSP3 Y PROCESO PARA SU PRODUCCIÓN”, con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al considerar que la materia reclamada no era clara ni inventiva.

Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 10 de agosto de 2023 con el N° NC2023/0010517, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, VALNEVA SE, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución con fundamento en los argumentos que a continuación se exponen:

Objeto de la solicitud

En primer lugar, la sociedad recurrente hace un recuento de la actuación administrativa y aclara que:

(...) La Superintendente plantea que la invención bajo estudio se refiere a la necesidad de una vacuna para prevenir o reducir los signos o síntomas de la enfermedad causada por el virus Chikunguña (CHIKV). Para atender dicha necesidad, 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 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 Chikunguña en un sujeto vacunado.

(...) la solicitud no solamente plantea una composición alternativa al estado del arte para prevenir o reducir los signos o síntomas de la enfermedad causada por el virus Chikunguña (CHIKV), sino en cómo fabricar dicha composición industrialmente para que siga siendo inmunogénica.

De la modificación al pliego reivindicatorio

Enseguida, menciona que para atender las observaciones a la claridad de su solicitud presenta un capítulo reivindicatorio modificado, en donde las reivindicaciones 1 y 16 se han modificado para indicar que:

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

(...) al menos el 50% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 de la composición expresan una proteína estructural E2 tal como se define por la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y en el que el 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.

Del análisis del nivel inventivo de la composición farmacéutica

Luego, la sociedad recurrente trae a colación el análisis del requisito presentado en la resolución impugnada y argumenta que se incurre en un análisis inadecuado del estado de la técnica puesto que:

(...) la Superintendente alega que el experto estaría motivado para introducir las mutaciones de E168K y G55R en una composición farmacéutica. Sin embargo, como se muestra en la presente solicitud, dichas mutaciones no se introducen para atenuar la composición farmacéutica. En su lugar, la presente invención se refiere al hecho de que las mutaciones E168K y G55R se mostraron **por primera vez** en la presente solicitud **para suprimir** la inmunogenicidad de las partículas CHIKV-Δ5nsP3, haciendo que estas mutaciones **no sean deseables** para incluir en una composición farmacéutica utilizada para provocar una respuesta inmunitaria contra el virus Chikunguña (Descripción, ejemplo 3). Aun así, se demostró **por primera vez** en la presente solicitud el porcentaje de partículas virales de las mutaciones E168K y G55R que podría incluirse en una composición farmacéutica y aun así provocar una respuesta inmunitaria (Descripción, Ejemplo 4). Por consiguiente, las reivindicaciones limitan a 1-50% de las partículas virales en una composición de CHIKV-Δ5nsP3 que tienen mutaciones E168K y/o G55R.

Del documento D2

Sobre el documento complementario, afirma que:

(...) se ocupa de la identificación de mutaciones cuando se hace pasar un virus CHIKV-LR de **tipo salvaje** en células CHO, pgsA745 o C6/36. Por lo tanto, al comenzar con las partículas CHIKV-Δ5nsP3 **ya atenuadas**, la persona experta no estaría motivada para incluir más mutaciones. Incluso si el experto estuviera motivado para incluir mutaciones adicionales (lo que el solicitante refuta), no hay ninguna enseñanza en D1 o D2 que llevara al experto a incluir (o excluir) partículas virales con las mutaciones G55R o E168K. De hecho, a diferencia de lo que argumenta la Superintendente, D2 no menciona que las mutaciones E168K y G55R en D2 afecte la inmunogenicidad del virus CHIKV-LR de tipo salvaje. De hecho, D2 enseña (página 12, columna 1, 1er párrafo completo): "Todos los mutantes E2 produjeron niveles de anticuerpos neutralizantes similares a los de la infección de tipo salvaje a los 21 d p.i. (Fig. 9B y datos no mostrados), a pesar de que existían diferencias altamente significativas en la diseminación, replicación y enfermedad".

(...) La única divulgación explícita de los efectos de E168K o G55R en D2 está relacionada con la comprobación de los efectos de estas mutaciones sobre la **virulencia** (...) La virulencia se refiere simplemente a la capacidad del virus para dañar al huésped, y **no es** equivalente a la inmunogenicidad. Por lo tanto, no hay ninguna enseñanza en el documento D2 que lleve al experto a considerar la inclusión, exclusión o incluso limitación de las mutaciones G55R o E168K en una composición. De hecho, si el experto estuviera de algún modo motivado para incluir una composición con mutaciones, D2 motivaría al experto a recurrir a la mutación E79K ya que D2 enseña que la mutación E79K es una "candidata prometedora" (Resumen) porque aumentaba la atenuación sin

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

afectar a la inmunogenicidad ni a la eficacia protectora del virus (página 2, columna 2, párrafo 2).

(...) la solicitante discrepa de la afirmación de la Superintendente respecto a que D2 enseñe que las mutaciones pueden identificarse fácilmente mediante modelización computacional. La redacción real de D2 afirma que la modelización computacional se utilizó para predecir cuáles de las mutaciones alteraban el perfil electrostático de la proteína E2 (...) no para predecir las mutaciones.

Del procedimiento reclamado

En este punto, la sociedad recurrente manifiesta que:

(...) Respecto al nivel inventivo de la reivindicación 16, la solicitante discrepa de la afirmación de la Superintendente respecto a que el virus CHIKV-Δ5nsP3 modificado divulgado en D1 es genéticamente estable, atenuado, altamente inmunógeno y confiere una respuesta inmunitaria duradera con una sola dosis, por lo que dichas partículas son óptimas para la generación de una vacuna. La solicitante señala D1 sólo utilizó partículas CHIKV-Δ5nsP3 para la inmunización que habían sido producidas por **rescate viral** (es decir, sin pasaje) en células BHK-21 (D1, página 2859, columna 1, párrafo "CHIKV y and vaccine candidates"). **El rescate vírico no es adecuado para la producción industrial de vacunas**, ya que sólo se pueden producir pequeñas cantidades de partículas víricas mediante rescate vírico. Adicionalmente, las partículas CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero en D1 se pasaron cinco veces y no se utilizaron para la inmunización, no se probaron para otras mutaciones en la proteína E2, y no se probaron con respecto a la inmunogenicidad de la composición. Sólo se probó la estabilidad de la delección en nsP3 en las partículas CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero (página 2859, columna 1, párrafo).

Por el contrario, la presente solicitud descubrió sorprendentemente que las mutaciones E168K y G55R se producían sistemáticamente al pasar partículas CHIKV-Δ5nsP3 en células Vero en torno al 25-50% (Descripción, Tabla 6). En un ejemplo, la mutación E168K que destruye la inmunogenicidad estaba presente en sólo el 20% de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 después de tres pasajes en células Vero, pero en el pasaje 5 estaba presente en esencialmente todas las partículas de la composición (Descripción, página 13, leyenda de la Figura 10,). La solicitud también muestra **por primera vez** que E168K y G55R **suprimen** la inmunogenicidad de las partículas CHIKV-Δ5nsP3 (Descripción, Ejemplo 3). Sin embargo, también se demostró por **primera vez** en la presente solicitud qué porcentaje de partículas víricas de las mutaciones E168K y G55R podría incluirse en una composición farmacéutica y seguir provocando una respuesta inmunitaria (Ejemplo 4). Como tal, el proceso actualmente reivindicado permite un aumento en el título de partículas CHIKV-Δ5nsP3 al tiempo que garantiza que la composición resultante es inmunogénica.

(...) La solicitante también discrepa de la afirmación de la Superintendente respecto a que D2 identificó G55R y E168K después del segundo y tercer pasaje ya que D2 afirma: "*Esta población de virus se sometió a una presión de selección positiva para un crecimiento rápido en células CHOK1 o C6/36 mediante la realización de **diez pases secuenciales en series paralelas triplicadas***" (página 4, columna 1, párrafo titulado "*in vitro passage of ... mutations in the E2 glycoprotein*", énfasis añadido). Teniendo en cuenta el contexto de D2 se evidencia claramente que los términos 2ª y 3ª **serie** de pases no se refieren al número de pases si no a las **series paralelas triplicadas**, es decir la segunda serie es la segunda réplica, y la tercera serie es la tercera réplica.

(...) la solicitante indica que D2 enseña explícitamente que las mutaciones adaptativas se producen entre los pasajes cinco y diez ya que D2 afirma: "*Estos datos dieron una*

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

*indicación inicial de adaptación al cultivo celular en un plazo de **cinco a diez pasajes**"*
(...) Por lo tanto, no hay ninguna enseñanza en D2 que lleve a un experto a creer que las mutaciones que reducen la inmunogenicidad se producen antes del pasaje 5.

(...) al considerar específicamente las mutaciones E168K y G55R, la Tabla 1 de D2 muestra que E168K se produjo en la muestra "CHOK 10.3a" y G55R se produjo sólo en la muestra "CHOK1 10.2a". En otras palabras, D2 efectivamente enseña que las mutaciones E168K y G55R surgieron sólo **después de diez pasajes**, no en el segundo o tercer pasaje como afirma la Superintendente (...) Es decir que la persona experta no podría haber considerado las mutaciones G55R y E168K como relevantes a la hora de realizar pasajes de hasta diez pasajes sin el beneficio de la retrospectiva.

De la conclusión del nivel inventivo

Por último, la sociedad recurrente afirma que:

(...) teniendo en cuenta el estado de la técnica citado, es difícil imaginar cómo un experto podría haberse sentido motivado para reducir el número de pases a tres o menos. Cuando se produce una vacuna de virus completo, ya sea atenuado o inactivado, se requieren títulos más altos. Los títulos más altos aumentan la eficacia de la fabricación y reducen el coste de los productos, ya que se pueden producir más dosis por lote. En particular, en ausencia de cualquier evidencia en D1 o D2 de que las mutaciones ocurren antes del pasaje 5, y mucho menos cualquier evidencia de mutaciones que ocurren específicamente en células Vero, y sin ninguna evidencia de que E168K o G55R afecten a la inmunogenicidad, no está claro cómo la Superintendente puede considerar que la persona experta habría estado motivada para usar células Vero, usar hasta tres pasajes, buscar específicamente E168K o G55R, y considerar la cantidad umbral de mutación G55R o E168K para seguir teniendo una composición inmunogénica.

(...) el nivel inventivo de la presente invención con respecto a la técnica anterior puede resumirse de la siguiente manera:

- a) La observación de que ciertas mutaciones en la proteína E2 surgían en números elevados durante la propagación del virus CHIKV-Δ5nsP3 (no el virus CHIKV-LR de tipo salvaje como en D2) en células Vero (no en células CHOK1 como en D2),
- b) El descubrimiento de que algunas de estas mutaciones destruían la inmunogenicidad
- c) La identificación de un umbral para la presencia de estas mutaciones en una composición, en el que están presentes como un efecto secundario no deseado de la propagación, pero que no interfieran con la respuesta inmune protectora provocada por la composición, y
- d) La obtención de un procedimiento que permita fabricar de manera fiable y reproducible una composición farmacéutica inmunógena que contenga CHIKV-Δ5nsP3.

Trámite de la vía administrativa

Que para resolver el recurso interpuesto, de conformidad con el artículo 80 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, se atenderán

(...) todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas y las que surjan con motivo del recurso.

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Objeto de la invención

De acuerdo con la descripción, el objeto de la invención se orienta a composiciones farmacéuticas y procesos de producción que permiten obtener un virus Chikungunya atenuado inmunogénico, adecuado para su uso como vacuna. En particular, la invención se basa en la variante del virus CHIKV-Δ5nsP3, caracterizada por una delección en la proteína no estructural nsP3, el cual conserva su capacidad de inducir una respuesta inmune protectora. La composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de partículas virales, en la cual una fracción mayoritaria expresa la proteína estructural E2 nativa, mientras que una fracción controlada expresa variantes de dicha proteína que contienen mutaciones -principalmente E168K y/o G55R- asociadas a la reducción de la inmunogenicidad.

El problema técnico abordado por la invención radica en que, durante la propagación celular del virus atenuado, pueden surgir mutaciones tempranas que disminuyen la inmunogenicidad del candidato vacunal. Para resolver dicho problema, la invención propone un proceso de producción con parámetros técnicos definidos, en particular el control del número de pasajes celulares y de las condiciones de cultivo, que permite minimizar la aparición de mutaciones no deseadas, manteniendo al mismo tiempo altos títulos virales adecuados para la producción industrial.

Así, la invención proporciona composiciones farmacéuticas estables, seguras y eficaces, capaces de inducir una respuesta inmune neutralizante tras una sola administración, así como los procesos técnicos necesarios para su obtención reproducible a escala industrial.

Antecedentes administrativos

La solicitud de patente de invención fue presentada en fase nacional bajo el expediente NC2020/0001927 del 21 de febrero de 2020, derivada de la solicitud internacional PCT/EP2018/075392, presentada el 19 de septiembre de 2018 y que reivindica prioridad respecto a la solicitud europea N° 17192374.1 del 21 de septiembre de 2017.

Esta solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial, sin que se presentaran oposiciones de terceros. Durante la etapa de examen de patentabilidad, la Oficina emitió cuatro requerimientos de fondo, en aplicación del artículo 45 de la Decisión 486, mediante los Oficios N° 17425 de 09 de noviembre de 2021, 5676 de 22 de abril de 2022, 13804 de 31 de agosto de 2022 y 20268 de 09 de diciembre de 2022, en los cuales se formularon objeciones relativas a claridad del capítulo reivindicatorio y al cumplimiento del requisito de nivel inventivo.

En el primer requerimiento, se comunicaron objeciones al estimar que el título de la solicitud no era claro y que la materia reclamada hacía referencia a métodos de tratamiento, no era clara, no presentaba sustento descriptivo y era obvia respecto a la enseñanzas en conjunto de los documentos “Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice” -D1- y “Deliberate Attenuation of Chikungunya Virus by Adaptation to Heparan Sulfate-Dependent Infectivity: A Model for Rational Arboviral Vaccine Design” -D2-. El 18 de marzo de 2022, como respuesta al Oficio N° 17425 de 2021, la sociedad recurrente presentó el capítulo reivindicatorio del radicado bajo el N° NC2020/0001927 y argumentos en favor de la patentabilidad de su solicitud.

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Luego, por medio de un segundo requerimiento la Dirección de Nuevas Creaciones reiteró las objeciones al título de la solicitud, y a la claridad y el nivel inventivo de la materia reclamada -respecto a las parejas documentales D1 y D2, y D1 y US8865184 (D3) respectivamente-. En atención al Oficio N° 5676 de 2022, el 25 de julio de 2022 la sociedad VALNEVA SE presentó un nuevo pliego reivindicatorio y múltiples pruebas documentales en favor de la patentabilidad de su solicitud.

Posterior a ello, esta Superintendencia emitió un tercer requerimiento, en donde reiteró varias de las objeciones a la claridad y el nivel inventivo de la solicitud -pero esta vez solo respecto de la pareja documental D1 y D2-. Adicional a ello, formuló una nueva objeción por novedad para el procedimiento de producción de la composición farmacéutica -que comprende partículas de CHIKV-Δ5nsP3-. El 21 de noviembre de 2022, en respuesta al Oficio N° 13804 de 2022, bajo el número N° NC2020/0001927, la solicitante presentó un nuevo pliego reivindicatorio y argumentos en favor de la patentabilidad de su solicitud.

Después, la Dirección de Nuevas Creaciones comunicó un cuarto requerimiento, en donde aceptó el pliego reivindicatorio radicado el 21 de noviembre de 2022 bajo el número N° NC2020/0001927 y reiteró las objeciones a la claridad y nivel inventivo de la materia reclamada. En respuesta al Oficio 20268 de 2022, el solicitante presentó el 07 de marzo de 2023 modificaciones al capítulo reivindicatorio, las cuales fueron aceptadas por esta Oficina -por ajustarse a lo dispuesto en el artículo 34 de la Decisión 486-. No obstante, mediante Resolución N° 36105 de 29 de junio de 2023, la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió denegar la patente de invención, al considerar que las reivindicaciones no cumplían con los requisitos de claridad y nivel inventivo frente a los documentos D1 y D2 del estado de la técnica.

Normativa aplicable

El artículo 45 de la Decisión 486 establece la obligatoriedad de notificar el examen de fondo cuando la Oficina advierta que la invención no es patentable, además prevé la consecuencia jurídica en el evento en que la respuesta no supere los impedimentos para la concesión, en los siguientes términos:

(...) Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

(...)

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente.

Modificaciones presentadas

El artículo 34 de la Decisión 486 establece que:

(...) El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial (...)

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

En relación con el ámbito y alcance de la modificación, el Tribunal ha establecido lo siguiente:

(...) La única limitación impuesta al solicitante respecto de la modificación consiste en que ésta no debe implicar una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada. Contrario sensu, la modificación de la solicitud podrá concretar el invento o reducir el alcance de las reivindicaciones, sin importar cuál haya sido la redacción originariamente propuesta; por lo que aun cuando el cambio sea sustancial con relación a las reivindicaciones iniciales, lo único relevante viene a ser que las nuevas reivindicaciones puedan seguir siendo sustentadas racionalmente con fundamento en la descripción contenida en la solicitud inicial (...)

En el caso objeto de la presente revisión, la sociedad recurrente presenta en el memorial del recurso un nuevo capítulo reivindicatorio con radicado NC2023/0010517 del 10 de agosto de 2023, con el fin de que sea considerado al decidir sobre la patentabilidad de la materia. Al respecto, se acepta la modificación allegada con el escrito del recurso, teniendo en cuenta que se ajusta a las prescripciones del artículo 34 de la Decisión 486, en la medida que no constituye ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial -al reclamar materia basada en múltiples ejemplos- y se acompaña del pago de la tasa correspondiente por modificaciones voluntarias, correspondiente al Recibo N° 200929 del 11 de agosto de 2023.

Del alcance de la materia reclamada

El alcance de la materia reclamada se circunscribe a las dos reivindicaciones independientes (1) y (16) en las categorías inventivas de producto y proceso, respectivamente. En donde la única reivindicación (1) de la categoría de producto reclama:

(...) 1 Una composición farmacéutica que comprende: Una cantidad efectiva de partículas CHIKV-Δ5nsP3, donde al menos el 50% 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 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.

Y las reivindicaciones dependientes 2 a 15, 33 y 34 corresponden a modalidades particulares de la composición inmunogénica de la reivindicación 1. Ahora bien, la única reivindicación independiente (16) de la categoría inventiva de procedimiento hace referencia a:

(...)

16. Un proceso para producir una composición farmacéutica donde al menos el 50% 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:

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

- 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
- ii) realizar pasajes de dichas CHIKV-Δ5nsP3 un máximo de tres veces después del rescate viral, en donde las células Vero se hacen crecer a una temperatura de 28°C a 37°C

Y las reivindicaciones 17 a 32 presentan especificaciones del proceso para producir una composición farmacéutica de la reivindicación independiente 16.

De la claridad, concisión y sustento de las reivindicaciones

La revisión del capítulo reivindicatorio allegado junto con el escrito del recurso de reposición evidencia que se mantienen los fundamentos de las objeciones formuladas en la Resolución impugnada, por cuanto las reivindicaciones continúan presentando las deficiencias de claridad y respecto de su adecuada delimitación, en contravención de lo dispuesto en el artículo 30 de la Decisión 486.

En particular, las reivindicaciones independientes definen la composición farmacéutica a partir de rangos porcentuales relativos a partículas CHIKV-Δ5nsP3 -que expresan la proteína estructural E2 nativa y a partículas que expresan variantes de dicha proteína con mutaciones “reductoras” de la inmunogenicidad-, sin que se establezca de manera inequívoca la composición final de la población viral comprendida en la reivindicación. Por lo anterior, la formulación empleada no permite determinar con precisión a qué corresponden las fracciones restantes de partículas ni cómo se distribuyen las subpoblaciones dentro del total de la composición, lo cual genera ambigüedad respecto del alcance de la protección solicitada.

De igual forma, se observa que la caracterización de la composición mediante porcentajes de partículas virales que expresan determinadas proteínas o mutaciones no constituye una característica técnica objetiva, sino que describe un resultado dependiente de condiciones experimentales variables, propias del proceso de producción. En consecuencia, las reivindicaciones no delimitan la invención mediante características técnicas verificables, sino a partir de resultados biológicos cuya obtención y cuantificación pueden variar, lo que impide al técnico medio identificar con claridad la materia que se pretende proteger.

Adicional a ello, estas deficiencias se reproducen y se amplifican en las reivindicaciones dependientes, las cuales introducen múltiples rangos alternativos, expresiones relativas y formulaciones no limitativas, sin que se desprenda de manera clara cómo tales variantes se integran coherentemente con la reivindicación independiente ni cómo contribuyen a delimitar de forma precisa el objeto de la invención. En lugar de precisar el alcance de la protección, dichas reivindicaciones generan un abanico indeterminado de posibilidades técnicas. Así mismo, se advierte que varias reivindicaciones recurren a expresiones funcionales o resultados a alcanzar, tales como la reducción de la inmunogenicidad o la obtención de una determinada respuesta inmune, sin definir las características técnicas esenciales que permitan alcanzar dichos efectos.

Por lo anterior, se reitera que el capítulo reivindicatorio no permite delimitar de manera clara, precisa y objetiva la materia objeto de protección, razón por la cual se mantiene la objeción formulada en la Resolución impugnada en relación con la claridad de las reivindicaciones.

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Análisis de nivel inventivo

Del resultado del análisis de Nivel Inventivo

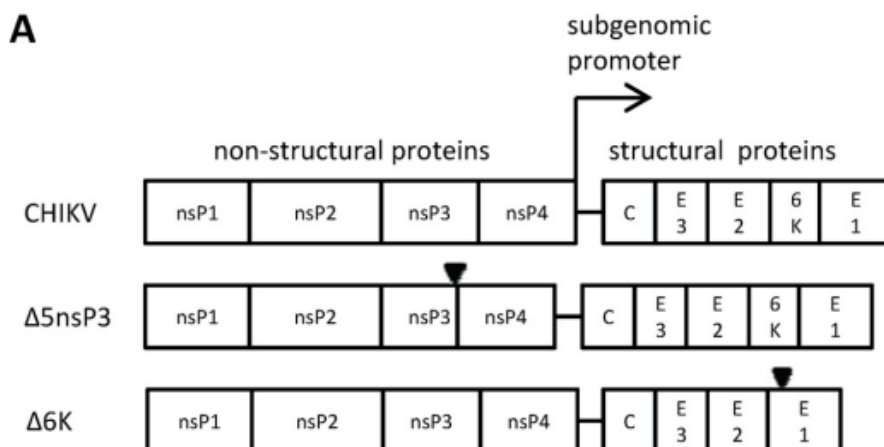
De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica. En el presente caso se advierte que el estado de la técnica puesto en consideración para apreciar el nivel inventivo divulga un objeto concebido en el mismo campo técnico o está dirigido a alcanzar el mismo objetivo de la invención reivindicada y por lo tanto presenta características técnicas similares, es decir no cumple con lo establecido en el mencionado artículo.

Verificado el análisis de nivel inventivo presentado en la Resolución impugnada se observa que los documentos citados: “Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice” -D1- y “Deliberate Attenuation of Chikungunya Virus by Adaptation to Heparan Sulfate Dependent Infectivity: A Model for Rational Arboviral Vaccine Design” -D2-, pertenecen al campo técnico particular de la invención y fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada 21 de septiembre de 2017.

Para la composición de vacuna reclamada

Del estado de la técnica más cercano a la materia reclamada

El artículo “Novel Attenuated Chikungunya Vaccine Candidates Elicit Protective Immunity in C57BL/6 mice” corresponde al estado de la técnica más cercano a la materia reclamada (documento D1) puesto que revela 5 variantes atenuadas del virus Chikungunya, con delección en la proteína nsP3. Específicamente, enseña el candidato vacunal **Δ5nsP3**, principio activo de la formulación reclamada, que se caracteriza porque presenta una delección en la poliproteína P1234 (en donde los residuos de aminoácidos 1656 a 1717 fueron sustituidos por un enlazador de secuencia AYRAAG) e indica que los virus obtenidos fueron estables y con capacidad replicativa disminuida -después de 5 pasajes en células VERO- (Ver. Results y CHIKV and vaccine candidates). De igual forma, el antecedente revela que el candidato vacunal Δ5nsP3 expresa la proteína inmunogénica estructural E2, de acuerdo con el esquema de la figura 1A, así:



Ref. Expediente N° NC2020/0001927

Por último, divulga una composición farmacéutica que comprende 10^4 o 10^5 unidades formadoras de placa (PFU) del candidato vacunal $\Delta 5nsP3$ en Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS) y su uso para la inmunización de ratones C57bl/6 (Ver. Immunizations).

Por lo anterior, el argumento de la sociedad recurrente según el cual las partículas virales incluidas en la composición reclamada y que presentan las mutaciones de E168K y G55R *“no se introducen para atenuar la composición farmacéutica. En su lugar, la presente invención se refiere al hecho de que las mutaciones E168K y G55R se mostraron por primera vez en la presente solicitud para suprimir la inmunogenicidad de las partículas CHIKV- $\Delta 5nsP3$, haciendo que estas mutaciones no sean deseables para incluir en una composición farmacéutica utilizada para provocar una respuesta inmunitaria contra el virus Chikunguña (Descripción, ejemplo 3). Aun así, se demostró por primera vez en la presente solicitud el porcentaje de partículas virales de las mutaciones E168K y G55R que podría incluirse en una composición farmacéutica y aun así provocar una respuesta inmunitaria (Descripción, Ejemplo 4). Por consiguiente, las reivindicaciones limitan a 1-50% de las partículas virales en una composición de CHIKV- $\Delta 5nsP3$ que tienen mutaciones E168K y/o G55R”* aunque cierto no le confiere un efecto técnico distinto a la materia reclamada respecto de las composiciones con partículas $\Delta 5nsP3$ reveladas en el documento D1, toda vez que la solicitud en estudio se limita a demostrar que la presencia de estas partículas mutadas, en el rango definido en el capítulo reivindicatorio, no logran un efecto deletéreo significativo sobre la estabilidad e inmunogenicidad de la composición revelada en el antecedente.

De las diferencias técnicas

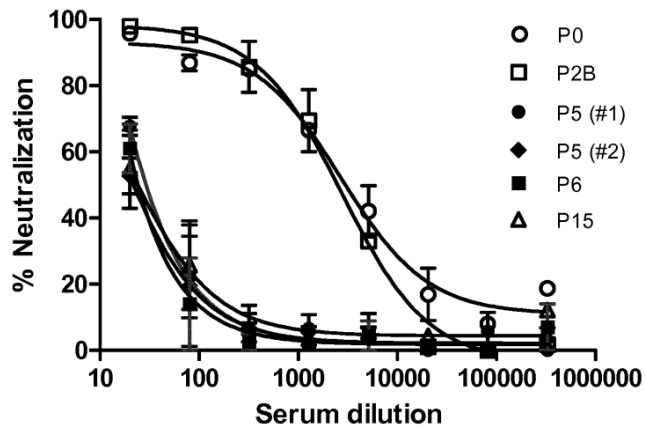
Ahora bien, aclarado lo relacionado con las enseñanzas del documento D1 esta instancia reitera que la única diferencia cierta entre la materia reclamada y la divulgada en el antecedente se limita a que la composición vacunal reclamada en la solicitud señala la presencia de entre el 1 y 50% de partículas de CHIKV- $\Delta 5nsP3$ que expresan una proteína estructural E2 caracterizada porque presenta la mutación E168K y/o G55R comparada con la secuencia de aminoácido consenso SEQ ID NO: 2 mientras que el documento no refiere este tipo de partículas.

Del efecto técnico atribuible a las diferencias reconocidas

En este punto, tal y como se indicó en el acto administrativo impugnado no hay evidencia de que la presencia de partículas de CHIKV- $\Delta 5nsP3$ que expresan una proteína estructural E2 con la mutación E168K y/o G55R proporcione a la composición farmacéutica reclamada algún efecto técnico diferente al que ya presentaba la composición de partículas de CHIKV- $\Delta 5nsP3$ revelada en el documento D1. Lo anterior, puesto que la solicitud en estudio se limita a demostrar que la presencia de estas partículas, generadas por uso de múltiples pasajes en células eucariotas para su elaboración y en el rango definido en el capítulo reivindicatorio, no logran un efecto deletéreo significativo en la estabilidad e inmunogenicidad de la composición revelada en el antecedente.

Ahora bien, respecto a la inmunogenicidad de las partículas del virus CHIKV- $\Delta 5nsP3$, en la solicitud se evidencia que las partículas provenientes de fase de rescate del virus (P0) presentan el mejor comportamiento que aquellas aisladas de cualquier pasaje, al observarse el máximo de neutralización -en la mayoría de los títulos- respecto todas las partículas provenientes de diversos pasajes, incluso de P2B (Figura 5B -O-), así:

Ref. Expediente N° NC2020/0001927



Por lo que contrario a lo mencionado por la sociedad recurrente las composiciones de partículas reveladas en el antecedente D1, incluso aquellas aisladas a partir de células CHO presentan un mejor comportamiento inmunogénico que las reveladas en la solicitud.

Del problema técnico objetivo

En virtud de lo expuesto, esta Superintendencia reitera que el problema técnico objetivo para la composición vacunal consiste en: ¿Cómo modificar la composición de partículas de CHIKV-Δ5nsP3 conocida en el documento D1 con el fin de proporcionar una composición alternativa?

Solución al problema técnico resulta obvia a partir del estado de la técnica

Con relación al argumento de la sociedad recurrente según el cual “D2 se ocupa de la identificación de mutaciones cuando se hace pasar un virus CHIKV-LR de **tipo salvaje** en células CHO, pgsA745 o C6/36” esta instancia encuentra que el aporte técnico de documento D2 consiste en identificar la aparición de mutaciones en la glicoproteína estructural inmunogénica de superficie E2 -involucrada con la unión a la células eucariotas, la cual está presente tanto en la versión “wild type” o salvaje del virus del Chikungunya (documento D2) como en su versión atenuada CHIKV-Δ5nsP3 (solicitud y documento D1), en donde las citadas mutaciones permiten la atenuación del virus, incrementan su infectividad y preservan su inmunogenicidad.

Adicional a ello, el antecedente aclara entre sus objetivos son: a) diseñar un procedimiento de pase *in vitro* que genere de forma fiable un panel de mutaciones de la glucoproteína de la envoltura del CHIKV para su cribado como candidatos a vacunas y b) determinar las características de atenuación de cada mutación en un modelo murino de enfermedad musculoesquelética por CHIKV. De igual forma, la anterioridad indica que se analizó la secuencia que codifica la proteína pE2 completa (E2 y E3) de las poblaciones virales en los pasajes P5 y P10, con el propósito de identificar mutaciones que pudieran haberse acumulado durante el paso del cultivo celular (Tabla 1, ver Results). Por último, el antecedente revela que:

- ✓ el pasaje en fibroblastos CHOK1 seleccionó fuertemente una sustitución de S a R en E2-159 en la secuencia mayoritaria en cada una de las tres series de pasajes paralelos dentro de cinco pasajes, y se mantuvo como la mutación dominante en dos series de pasajes hasta P10;

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

- ✓ para P10 en la tercera serie de pases, la mutación dominante en la población, y en cuatro de los seis clones individuales, fue la sustitución E2-79 de E a K, también seleccionada en células C6/36; y
- ✓ se revelaron tres mutaciones pE2 adicionales en secuencias de virión individuales. **Una sustitución E2-55 de G a R** se produjo con una frecuencia de dos de cinco en la segunda serie de pases en células CHOK1, mientras que la combinación de E2-99 de H a **Y/E2-168 de E a K** estuvo presente en dos de seis de la población de la tercera serie de pases. Tras el pase seriado en células CHO deficientes en GAG, se detectó una sustitución dominante E2-264 de V a A en una de las tres series de pases en P5 y en dos de tres en P10.

Por lo que el antecedente concluye que *“el potencial electrostático de la glicoproteína E2 se altera por mutaciones adaptativas en cultivos celulares. En total, se identificaron siete cambios de aminoácidos en las proteínas E2 de las poblaciones virales con pases en cultivos celulares. Cuatro de ellos sustituyeron un residuo con carga neutra o negativa por uno con carga positiva (G por R en E2-55; E por K en E2-79; S por R en E2-159 y E por K en E2-168), mientras que un quinto eliminó un aminoácido con carga negativa (E2-D166E). No se anticipa que la sustitución de V por A en E2-264 ni la de H por Y en E2-99 alteren la carga neta” y que “las mutaciones E2 derivadas del pase de cultivo celular tendieron a aumentar la infectividad de las partículas de CHIKV hasta 70 veces (Fig. 5B) y, por lo tanto, proporcionaron una ventaja a los viriones en condiciones de cultivo”.*

En resumen, el aporte técnico del antecedente consiste en identificar mutaciones en la proteína estructural E2, que permitan la atenuación del virus, incrementen su infectividad y preserven su inmunogenicidad, encontrado que las mutaciones G por R en E2-55 y E por K en E2-168, entre otras, confieren esta capacidad, proporcionando una ventaja a los viriones en condiciones de cultivo respecto de los viriones de tipo salvaje.

Por lo anterior, las enseñanzas en conjunto de los documentos del estado de la técnica D1 y D2 revelan la totalidad de las características técnicas de la materia reclamada y anticipan el efecto descrito para la misma. Es decir, la materia reclamada es obvia.

Para el procedimiento reclamado

Respecto al argumento de la sociedad recurrente según el cual *“la solicitante discrepa de la afirmación de la Superintendente respecto a que el virus CHIKV-Δ5nsP3 modificado divulgado en D1 es genéticamente estable, atenuado, altamente inmunógeno y confiere una respuesta inmunitaria duradera con una sola dosis, por lo que dichas partículas son óptimas para la generación de una vacuna. La solicitante señala D1 sólo utilizó partículas CHIKV-Δ5nsP3 para la inmunización que habían sido producidas por rescate viral (es decir, sin pasaje) en células BHK-21 (D1, página 2859, columna 1, párrafo “CHIKV y and vaccine candidates”). El rescate vírico no es adecuado para la producción industrial de vacunas, ya que sólo se pueden producir pequeñas cantidades de partículas víricas mediante rescate vírico. Adicionalmente, las partículas CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero en D1 se pasaron cinco veces y no se utilizaron para la inmunización, no se probaron para otras mutaciones en la proteína E2, y no se probaron con respecto a la inmunogenicidad de la composición. Sólo se probó la estabilidad de la delección en nsP3 en las partículas CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero (página 2859, columna 1, párrafo)”* esta instancia advierte que, aunque efectivamente en el artículo sólo se probó la estabilidad de la delección en nsP3, para las partículas CHIKV-Δ5nsP3 pasadas en células Vero, el propósito del citado ensayo se efectuó para verificar la estabilidad genética y la capacidad replicativa de las partículas, demostrando que las mismas son estables y mantienen capacidad replicativa reducida *in vitro* (Ver CHIKV and vaccine

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

candidates). De igual forma, el antecedente D1 hace referencia a que una sola inmunización (priming), con el mutante $\Delta 5nsP3$ logra una respuesta de memoria a largo plazo y proporciona protección duradera (Fig. 6) y que además reinmunización (boosting) induce altos títulos de IgG y NT50 (Fig. 7A y 7B) -las cuales fueron aproximadamente 2 órdenes de magnitud más altos que los observados después de una sola inmunización, protegiendo eficazmente contra la viremia-.

Por lo que contrario a lo argumentado por la sociedad recurrente el antecedente refiere que *“las vacunas candidatas demostraron estabilidad genética, alta inmunogenicidad tras una sola inmunización y protección contra la exposición a una dosis muy alta de CHIKV en un modelo murino”* (Ver. Discussion). De donde se concluye que efectivamente las partículas de los candidatos vacunales del documento D1 son genéticamente estables, atenuados, altamente inmunógenos y confieren una respuesta inmunitaria duradera con una sola dosis.

Adicional a ello, es preciso mencionar que la reivindicación independiente de procedimiento se caracteriza fundamentalmente por limitar el número de pasajes celulares durante la propagación del virus CHIKV- $\Delta 5nsP3$. Sin embargo, el estado de la técnica ya reconoce que el número de pasajes influye directamente en la aparición de mutaciones adaptativas y que la reducción de pasajes es una estrategia conocida para preservar determinadas propiedades del virus. Desde esta perspectiva, la selección de un número máximo de pasajes constituye una optimización obvia dentro de la práctica rutinaria del técnico medio, orientada a equilibrar estabilidad genética, infectividad e inmunogenicidad, sin que se identifique un umbral técnico inesperado o un efecto sorprendente asociado específicamente a los valores reivindicados.

Es decir, el alineamiento funcional entre las secuencias E2 obtenidas tras distintos números de pasajes para viriones salvajes como modificados no revela la aparición de una estructura proteica nueva ni de un patrón de mutaciones no anticipado por el estado de la técnica. Por el contrario, las mutaciones observadas corresponden a las mismas sustituciones puntuales ya descritas, cuya frecuencia varía gradualmente en función del número de pasajes, conforme a un comportamiento previsible.

En consecuencia, tanto la reivindicación independiente de composición como la de proceso se derivan de manera evidente de las enseñanzas combinadas del estado de la técnica más cercano y de los conocimientos generales del técnico medio. Las reivindicaciones no incorporan una característica técnica adicional que, a la luz de los alineamientos de secuencias y de la práctica habitual en la producción de virus atenuados, permita reconocer un aporte técnico no evidente ni un efecto inesperado atribuible específicamente a la solución reivindicada.

Por lo anterior, se concluye que las reivindicaciones independientes no cumplen con el requisito de nivel inventivo, en los términos del artículo 18 de la Decisión 486.

Con fundamento en las anteriores consideraciones,

RESUELVE:

ARTÍCULO 1: Confirmar la Resolución N° 36105 de 29 de junio de 2023, de acuerdo con las razones anteriormente expuestas.

Resolución N° 9872

Ref. Expediente N° NC2020/0001927

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente Resolución a VALNEVA SE, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 16 de febrero de 2026

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2026.02.16
12:06:51 COT
Razón: Validez
jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.