

## PATENTE DE INVENCION BIOTECNOLOGICA

**Resolución de Rechazo:** artículo 35 y 37 letra d) de la Ley N° 19.039, carece de nivel inventivo y exclusión de patentabilidad.

### Solicitud de patente

Solicitud N° 783-2012

Título: Proceso para mejorar la eficacia de protección método para inducir una respuesta inmune contra el virus del dengue que comprende vacunas de DNA y virus quiméricos 17D; composición vacunal que comprende vacunas de DNA, contra los cuatro serotipos del virus dengue y virus quiméricos comprendiendo el virus vacunal de fiebre amarilla; plásmido recombinante conteniendo el gen de la proteína E.

#### Nivel inventivo

**La sola unión de elementos conocidos no es inventiva**

**Ausencia de comprobaciones sobre consecuencias nueva y beneficiosas impide superar objeción de ausencia de nivel inventivo**

**Exclusión de Patentabilidad**

**Método de Tratamiento Terapéutico.**

**Vacunas y Tipos.**

Con fecha veintinueve de marzo del año dos mil doce la Fundación de origen brasileña Oswaldo Cruz, presentó un requerimiento de patente para proteger un método que busca inducir una respuesta inmune contra el virus del dengue basado en vacunas de ADN y virus quiméricos, que considera vacunas de ADN contra los cuatro serotipos del virus a partir de la construcción de plásmidos recombinantes que contienen el gen que codifica la proteína E.

La memoria descriptiva señala que existen 4 tipos de virus que provocan esta enfermedad, conocidos como DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4, por lo que, si bien la infección primaria induce una respuesta inmunitaria al serotipo infectante, no se provoca una protección cruzada de larga duración contra los otros serotipos del virus, por lo que una misma persona puede enfermarse hasta cuatro veces, por infecciones secuenciales causadas por las diversas formas del virus. Por otra parte, señalan la proteína E, presente en el virus, tiene una fuerte acción inmunógeno, generando altos niveles de anticuerpos en pacientes infectados.

El problema que proponen resolver es construir un prototipo de vacuna de ADN que contenga componentes que induzcan una inmunidad protectora contra los cuatro serotipos del virus, sin generar consecuencias como la fiebre hemorrágica, utilizando el menor número posible de dosis.

La resolución de rechazo de veinte de noviembre del año dos mil diecisiete estableció que la solicitud no cumplía con el requisito de nivel inventivo de acuerdo con los documentos Simmons y Cols, 2006 (D8), Guirakho y cols 2004 (DI13) y Costa y cols, 2007 (D14). El resolutor señala que el problema técnico a resolver es proveer una vacuna contra el dengue, para lo que se propone un proceso que consiste en combinar vacunas de ADN y virus quiméricos, solución que no se puede ser considera que tenga nivel inventivo, pues en el documento D8 que es considerado como el estado de la técnica más relevante, se describe 3 virus no replicativos de vacunas dengue tipo 2 (DEN-2): (i) una vacuna de ADN que contiene la región del gen PRM-E (D), (ii) una vacuna contra la proteína de la subunidad recombinante que contiene el dominio B (es decir, el dominio III) de la proteína E como una fusión con la proteína de unión a maltosa de Escherichia coli-(R), y

(iii) una vacuna de virus inactivado purificado (P). La materia de la reivindicación 1 de la solicitud solo difiere en que describe el proceso para mejorar la eficacia de la protección, donde dicho proceso consiste en combinar vacunas de ADN y virus quiméricos 17D.

Para el resolutor dado que el documento D8 ya describe vacunas en las que el proceso de construcción consiste en combinar vacunas de ADN y un virus; mientras que el documento D13 describe el virus quimérico 17D, por lo tanto, solo es necesario reemplazar el virus quimérico descrito en D13, por el virus descrito en D8, obteniendo lo descrito en la reivindicación 1. Por lo tanto, de la combinación de las enseñanzas de los documentos D8 y D13 se obtiene lo descrito por la reivindicación 1, que no tiene nivel inventivo.

A su vez señala, las reivindicaciones 3-6 describen una composición vacunal contra el virus dengue, que comprende virus quiméricos en una misma formulación: a) vacunas de ADN contra los 4 serotipos del virus dengue a partir de la construcción de distintos plásmidos recombinantes conteniendo los genes que codifican las proteínas E a partir de cada serotipo viral del virus dengue, o solamente las secuencias que corresponden a los dominios III de estas proteínas, todas fusionadas a las secuencias que codifica el péptido señal del activador de plasminógeno de tejido humano (t-PA); b) virus quiméricos comprendiendo el virus vacunal de fiebre amarilla 17D modificado, por la tecnología de obtención de clon infeccioso, con la sustitución de las secuencias que codifican las proteínas prM, y E de fiebre amarilla por las secuencias que codifican las proteínas PrM y E de los virus dengue de los distintos serotipos; y c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. La vacuna de ADN abarca el plásmido pE1 construido con la intersección de la secuencia que codifica el 80% de la proteína del sobre viral (E) del virus del dengue, sin la porción C-terminal de la proteína E del virus del dengue. La vacuna de ADN comprende un plásmido pE2 construido con la intersección de la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus del dengue, contenida entre los nucleótidos 1822 y 2125 del genoma completo del virus del dengue.

Por lo anterior, INAPI concluye que una persona del oficio normalmente versada en la materia, le resultaría obvio el aplicar las enseñanzas del estado del arte para obtener la solución presentada en la solicitud nacional, para solucionar el problema propuesto, por lo que no esperaría un comportamiento sorprendente de dicha aplicación, rechazando definitivamente la solicitud por cuanto no cumple con los artículos 35 de la Ley 19.039

Del mismo modo, la resolución definitiva rechaza la solicitud de autos por encontrarse excluida de patentabilidad, por consistir en un método de tratamiento terapéutico e incurrir en el literal d) del artículo 37 de la Ley del ramo.

En contra de lo resuelto el solicitante interpuso un recurso de apelación, al estar en desacuerdo con las conclusiones de la resolución de rechazo toda vez que la solicitud propone en su reivindicación 1, un proceso para mejorar la eficacia de una vacuna que consiste en combinar vacunas de ADN y virus 17D quiméricos. En cuanto a los argumentos técnicos a favor del cumplimiento de nivel inventivo, el solicitante discrepa del análisis comparativo de los documentos citados para el rechazo, ya que el estado de la técnica en el momento de la presentación enseñaba que la proteína E debe expresarse junto con la proteína prM, a fin de garantizar que su plegamiento y expresión fueran correctos. A modo de explicación, señala “un artículo de Pérez-Velez et al, 2009, argumenta que el gen prM y, en consecuencia, su expresión y uso del péptido señal contenido en su porción C-terminal para la secreción de la proteína E, son necesarios para que la proteína E se exprese correctamente, evitando así los cambios conformacionales a la proteína E en el aparato de Golgi y las vesículas de secreción (Véase pág. 8, líneas 9 a 11 de la Discusión)”. Por lo tanto, para el apelante, un experto en la técnica, estaría motivado para desarrollar vacunas de ADN cuyos constructos incorporen la proteína prM, siendo sorprendente que la construcción de la proteína E no fusionada a la proteína prM, diera como resultado la expresión efectiva de la proteína E, como se enseña y reivindica en la solicitud

En su recurso el apelante señala que el documento D13 enseña una vacuna 17D quimérica dengue/fiebre amarilla, donde la secuencia que codifica las proteínas prM y E del virus de la fiebre amarilla 17D fue reemplazada por la secuencia que codifica estas mismas proteínas en el virus del dengue (serotipos 1 a 4, Resumen y líneas 12 a 18, columna derecha, pág. 4761). Al efecto señala que ellos evaluaron la capacidad de protección contra cuatro subtipos de dengue después de una única dosis subcutánea administrada en monos. D13, sin embargo, no menciona el uso combinado de una vacuna de ADN que expresa la proteína E fusionada al péptido señal t-PA en combinación con una vacuna 17D de fiebre amarilla quimérica, como se reivindica en la presente invención.

Señala que los datos presentados en la solicitud indican que las proteínas recombinantes expresadas por las vacunas de ADN, tanto el ectodominio de la proteína E (80% E) como el dominio III, presentaban estructuras tridimensionales compatibles con la protección inductora. Esta protección se evaluó tanto mediante la presencia de anticuerpos neutralizantes (tabla 4 de esta solicitud), como en pruebas con una dosis letal del virus del dengue (figuras 3, 4 y 5). Los resultados obtenidos indican refuerzan la característica no obvia de la invención basada en el uso de vacunas de ADN construidas con secuencias que codifican el ectodominio de la proteína E, o simplemente el dominio III fusionado al péptido señal de t-PA. Una vez más, esto demostró que la presencia de la proteína prM no era necesaria para obtener la proteína E recombinante con una conformación tridimensional capaz de generar protección contra el dengue.

En segundo lugar, expresa, en relación al documento D8, considerado el estado de la técnica más cercano, se describen 3 vacunas para virus no replicantes del virus del dengue tipo 2 (DEN-2), donde la primera es una vacuna de ADN que contienen la región del gen prM-E (D); la segunda es una vacuna de proteína de subunidad recombinante que contiene el dominio B (es decir, dominio III) de la proteína E fusionada con la proteína de unión a maltosa de Escherichia coli (R); y la tercera es una vacuna de virus inactivado purificado (P); y manifiesta que la materia descrita en la reivindicación 1 de la presente solicitud difiere del proceso descrito en el documento D8 dado que describe el proceso para mejorar la eficacia protectora de una vacuna en el que el proceso consiste en combinar vacunas de ADN y un virus 17D quimérico.

El solicitante defiende que al momento de la presentación de la solicitud no era obvio que la combinación de la vacuna de ADN y el virus 17D-dengue sería eficaz para generar respuestas inmunitarias más eficaces que las dos estrategias en forma aislada. Si la vacuna 17D-dengue fuera completamente efectiva, su uso en combinación con una vacuna de ADN no conduciría a un aumento significativo en la respuesta inmune o, más importante aún, en el efecto protector de estas inmunizaciones, como se observa en esta solicitud. Las dos estrategias de vacuna (ADN y virus 17D-dengue) activan el sistema inmunitario de manera diferente. Por lo tanto, sostiene que el efecto sinérgico de esta respuesta inmune no era obvio a partir del estado del arte.

El solicitante hace presente que la principal característica de la invención es el uso en combinación de (a) una vacuna de ADN contra los cuatro serotipos de dengue basada en plásmidos recombinantes que contienen los genes que codifican las proteínas E de cada serotipo del virus del dengue (o simplemente las secuencias correspondientes al dominio III de estas proteínas), fusionadas con la secuencia que codifica el péptido señal t-PA y (b) virus quiméricos que comprenden el virus modificado de la vacuna 17D de la fiebre amarilla, en donde las proteínas prM y E del virus de la fiebre amarilla fue sustituidas por las proteínas prM y E del virus del dengue, en un sistema de dosis (vacuna de ADN) y refuerzo (virus quimérico) o administración conjunta de las dos estrategias de vacunación donde las inmunizaciones se llevaron a cabo simultáneamente de tal manera de activar tanto la respuesta inmune celular como la humoral. Además, como el estado de la técnica enseñó la necesidad de construcciones de la proteína E que sean totalmente diferentes a las utilizadas en las vacunas reivindicadas aquí, los inventores creen que esta invención, como se reivindica, posee nivel inventivo y debe considerarse de esta manera por INAPI.

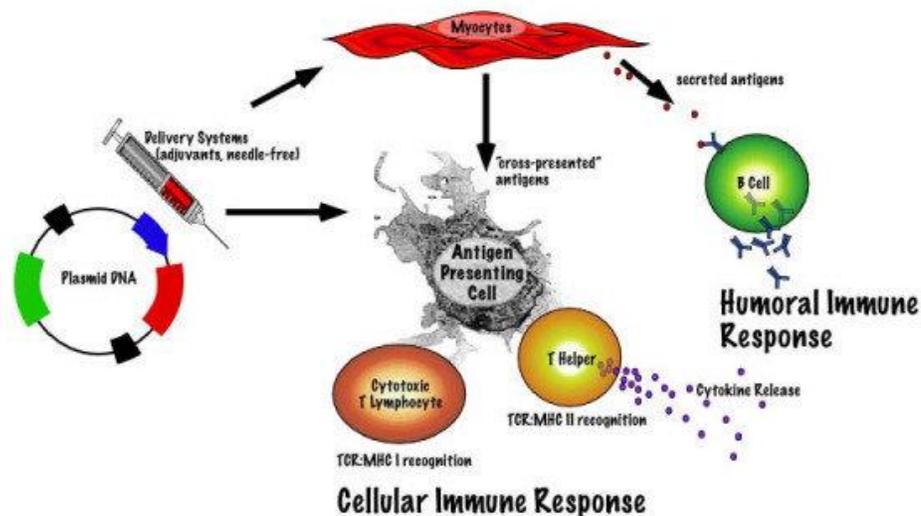
En segunda instancia, después de la vista de la causa el Tribunal de Propiedad Industrial estimó necesario oír la opinión de un perito, designándose al efecto a don Pablo Cañón

Amengual, Biotecnólogo, quien emite su informe con fecha treinta de enero del año dos mil veinte.

En su informe el profesional señala que la **vacunación con ADN** es una técnica de protección contra enfermedades que considera la inyección con ADN genéticamente modificado para que las células produzcan directamente una respuesta inmunológica protectora, estas vacunas tienen ventajas potenciales sobre las vacunas convencionales, incluida la capacidad de inducir una gama más amplia de tipos de respuesta inmune. La investigación en esta área se enfoca en enfermedades virales, bacterianas y parasitarias en humanos, así como para varios tipos de cáncer.

El experto señala que las vacunas en general se clasifican en vacunas de primera, segunda y tercera generación. Las vacunas de primera generación son vacunas de organismos completos, ya sean vivas atenuadas, o formas muertas. Las vacunas vivas atenuadas, como las vacunas contra la viruela y la poliomielitis, pueden inducir respuestas de células T asesinas (TC), respuestas de células T auxiliares (TH) e inmunidad de anticuerpos. Sin embargo, las formas atenuadas de un patógeno pueden convertirse en una forma peligrosa y causar enfermedades en los receptores de vacunas inmunocomprometidas (como las personas con SIDA). Las vacunas de segunda generación se desarrollaron para reducir los riesgos de las vacunas vivas. Estas son vacunas de subunidades, que consisten en antígenos proteicos específicos (como el tétanos o el toxoide diftérico) o componentes proteicos recombinantes (como el antígeno de superficie de la hepatitis B). Pueden generar respuestas de TH y anticuerpos, pero no respuestas de células TC.

Por su parte, las vacunas de ADN como la propuesta, son vacunas de tercera generación, que contienen ADN que codifica proteínas específicas (antígenos) de un patógeno. El ADN se inyecta en el cuerpo y es absorbido por las células, cuyos procesos metabólicos normales sintetizan proteínas en función del código genético en el plásmido que han absorbido. Debido a que estas proteínas contienen regiones de secuencias de aminoácidos que son características de bacterias o virus, se reconocen como extrañas y cuando son procesadas por las células huésped y se muestran en su superficie, se alerta al sistema inmunitario, lo que luego desencadena respuestas inmunitarias (Figura 1). Alternativamente, el ADN puede encapsularse en proteínas para facilitar la entrada celular. Si esta proteína de la cápside se incluye en el ADN, la vacuna resultante puede combinar la potencia de una vacuna viva sin riesgos de reversión.



**Figura 1:** Mecanismos de acción de las vacunas de ADN.

Por otra parte, señala el profesional, un **virus quimera** se define como un nuevo microorganismo híbrido creado al unir fragmentos de ácido nucleico de dos o más microorganismos diferentes, en los que cada uno de al menos dos de los fragmentos contienen genes esenciales necesarios para la replicación.

Respecto del pliego analizado Pablo Cañón Amengual señala que se considera el último pliego de reivindicaciones válidamente presentado, que considera las siguientes reivindicaciones:

1. Proceso para mejorar la eficacia de protección de una vacuna, CARACTERIZADO porque dicho proceso consiste en combinar vacunas de ADN y virus quiméricos 17D.
  2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las vacunas de ADN y virus quiméricos 17D se combinan en un sistema que consiste de: i.- en el sistema de dosis (vacunas de ADN) y refuerzo (virus quiméricos), o ii. sistema simultáneo de las dos estrategias vacunales (vacunas de ADN y virus quiméricos en una misma formulación).
  3. Composición vacunal contra el virus dengue, CARACTERIZADA porque comprende virus quiméricos en una misma formulación.
    - (a) Vacunas de DNA contra los cuatro serotipos del virus dengue a partir de la construcción de distintos plásmidos recombinantes conteniendo los genes que codifican las proteínas E a partir de cada serotipo viral del virus dengue, o solamente las secuencias que corresponden a los dominios III de estas proteínas, todas fusionadas a la secuencia que codifica el péptido señal del activador de plasminógeno de tejido humano (t-PA);
    - (b) Virus quiméricos comprendiendo el virus vacunal de fiebre amarilla 17D modificado, por la tecnología de obtención de clon infeccioso, con la sustitución de las secuencias que codifican las proteínas prM y E de fiebre amarilla por las secuencias que codifican las proteínas PrM y E de los virus dengue de los distintos serotipos; y
    - (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.
  4. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque la vacuna de ADN abarca: plásmido pE1 construido con la inserción de la secuencia que codifica el 80% de la proteína del sobre viral (E) del virus del dengue, sin la porción C-terminal de la proteína E del virus del dengue.
  5. Composición de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA porque la vacuna de ADN comprende; un plásmido pE2 construido con la inserción de la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus del dengue, contenida entre los nucleótidos 1822 y 2125 del genoma completo del virus del dengue.
  6. Conjunto, CARACTERIZADO porque abarca: (a) Vacuna de ADN contra los cuatro serotipos del virus dengue a partir de la construcción de distintos plásmidos recombinantes conteniendo los genes que codifican las proteínas E a partir de cada serotipo viral del virus dengue, o solamente las secuencias que corresponden a los dominios III de estas proteínas, todas fusionadas a la secuencia que codifica el péptido señal del activador de plasminogeno de tejido humano (t-PA); y  
(b) virus quiméricos abarcando el virus vacunal de fiebre amarilla 17D modificado, por la tecnología de obtención de clon infeccioso, con la sustitución de las secuencias que codifican las proteínas prM y E de fiebre amarilla por las secuencias que codifican las proteínas prM y E de los virus dengue de los distintos serotipos.
  7. Plásmido recombinante conteniendo el gen de la proteína E a partir de cada serotipo viral de virus dengue fundido a la secuencia que codifica el péptido señal del t-PA, CARACTERIZADO porque está construido con la inserción de la secuencia que codifica el 80% de la proteína del sobre viral (E) del virus del dengue sin la porción C-terminal de la proteína E, donde dicha secuencia se amplifica utilizando los oligonucleótidos senso<sup>1</sup> y antisense<sup>2</sup>, identificados con SEQ ID N°:3 y SEQ ID N°:4 y enseguida se efectúa el clonaje de la secuencia en el plásmido pCTPA entre los sitios de las enzimas de restricción *EcoRV* y *XbaI* en el mismo marco abierto de lectura de la secuencia que codifica el péptido, señal t-PA, generando el plásmido recombinante.
  8. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADO porque la secuencia que codifica el 80% de la proteína del sobre viral (E) del virus del dengue que está contenida entre los nucleótidos 937 y 213125 del genoma completo del DENV2, cepa Nova Guiné e (NGC) (Genebank: M29095).
  9. Plásmido recombinante conteniendo el gen de la proteína E a partir de cada serotipo viral del virus dengue fundido a la secuencia que codifica el péptido señal del t-PA, CARACTERIZADO porque está construido con la inserción de la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus del dengue, donde dicha secuencia se amplifica utilizando los oligonucleótidos senso y antisense, identificados como SEQ ID N°:5 y SEQ ID
-

Nº:4, entre los sitios para las enzimas de restricción *EcoRV* y *XbaI* y enseguida se realiza el clonaje de la secuencia en el plásmido pCTPA entre los sitios de las enzimas de restricción *EcoRV* y *XbaI*, en el mismo marco abierto de lectura de la secuencia que codifica el péptido señal t-PA, generando el plásmido recombinante.

10. Plásmido de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO porque la secuencia que codifica el dominio III de la proteína E del virus del dengue que está contenida entre los nucleótidos 1822 y 213125 del genoma completo de DENV2, cepa NGC (Genebank: M29095).

El perito señala que problema que busca resolver la solicitud es proveer una vacuna eficaz contra cuatro serotipos del dengue, para lo cual presenta un proceso que mejora dicha eficacia mediante la combinación de vacunas de ADN y virus quiméricos 17D (reivindicaciones 1, 3-6); y enseña a su vez la construcción de los plásmidos que permiten obtener las vacunas de ADN (reivindicaciones 7-10).

En relación a los documentos citados para el rechazo Cañón Amengual señala que **D8** es un artículo científico que avalúa tres vacunas no replicativas del virus del dengue tipo 2 (DENV-2): (i) una vacuna de ADN que contiene la región del gen prM-E (D), (ii) una vacuna de proteína de subunidad recombinante que contiene el dominio B (es decir, dominio III) de la proteína E como fusión con la proteína de unión a maltosa de *Escherichia coli* (R), y (iii) una vacuna de virus inactivado purificado (P). Grupos de cuatro macacos rhesus fueron inoculados una vez y reforzados dos veces usando siete regímenes de vacunación diferentes.

En dicho documento se indica que después de la vacunación primaria, los niveles de anticuerpos del ensayo inmune absorbente ligado a enzimas (ELISA) aumentaron más rápidamente para los grupos inoculados con la combinación P y DP, y en 1 mes después del segundo refuerzo, los títulos de ELISA fueron similares para todos los grupos. Al efecto señala:

*“Los títulos más altos de prueba de neutralización de reducción de placa (PRNT) se observaron en aquellos grupos que recibieron la combinación DR/DR/DR (título medio geométrico [GMT], 510), la vacuna P/P/P (GMT, 345), el DP/DP/DP combinación (GMT, 287), y la vacuna R/R/R (GMT, 200). Los siguientes títulos más altos se observaron en animales que recibieron la vacuna D/R/R (GMT, 186) y la vacuna D/P/P (GMT, 163). Los animales que recibieron la vacuna D/D/D tuvieron el título de anticuerpos neutralizantes más bajo (GMT, 49). Los títulos de ELISA y PRNT disminuyeron a tasas variables. La única protección significativa contra la viremia se observó en los animales vacunados con P (media de 0,5 días), que también mostraron la mayor concentración de anticuerpos, incluidos los anticuerpos contra NS1, y la mayor avidéz de anticuerpos en el momento de la exposición”.*

El perito señala que **D8** coincide en presentar una vacuna de ADN con solo el dominio III de la proteína E, fusionada a otra proteína, que en el caso de **D8** es una proteína de unión a maltosa, y en la solicitud es t-PA.

En lo que respecta al documento **D13** se trata de un paper científico que presenta virus quiméricos YF/DEN (ChimeriVax-DEN), los genes premembrana (prM) y envoltura (E) del virus de la fiebre amarilla (YF) 17D se reemplazaron con los de cada representante del virus dengue (DEN) de tipo salvaje (WT) de los serotipos 1 a 4. Los virus vacunales ChimeriVax-DEN1-4 se prepararon mediante electroporación de células Vero con transcripciones de ARN preparadas a partir de ADNc viral. Los estudios preclínicos demostraron que las vacunas candidatas son competentes en replicación y genéticamente estables y no se vuelven más neuro virulentas tras 20 pasajes en células Vero. Se determinó la seguridad de una vacuna tetravalente y se comparó con la de YF-VAX (vacuna no quimera) en una prueba formal de neuro virulencia de mono. Las lesiones cerebrales producidas por la vacuna tetravalente ChimeriVax-DEN fueron significativamente menos graves que las observadas con YF-VAX. La inmunogenicidad y la eficacia protectora de cuatro formulaciones de tetravalentes diferentes se evaluaron en monos después de una vacunación subcutánea de dosis única seguida de una exposición con virus virulento 6 meses después. Todos los monos desarrollaron bajos niveles de viremia después de la inmunización, y todos los monos que recibieron concentraciones iguales de una formulación de dosis alta (5,5,5,5)

o de dosis baja (3,3,3,3) fueron cero convertidos contra los cuatro serotipos del virus DEN. Veintidós (92%) de 24 monos fueron protegidos según lo determinado por la falta de viremia después de la exposición. Este informe es el primero en demostrar la seguridad de una vacuna tetravalente de virus DEN recombinante en una prueba formal de neurovirulencia, así como su eficacia protectora en un modelo de desafío con monos.

De este modo, señala, **D13** enseña vacunas compuestas por virus quiméricos fiebre amarilla-dengue, para los 4 serotipos, lo que esencialmente es lo mismo que enseña la solicitud en cuanto al componente de virus quiméricos.

Por su parte el documento **D14** es una publicación científica de cuatro vacunas de ADN basadas en DENV-2 NS1: la primera, pcENS1, que codifica el extremo C-terminal de la proteína E más la región NS1; la segunda, pcENS1ANC, similar a pcENS1 más la secuencia N-terminal de NS2a (ANC); la tercera, pcTPANS1, que codifica la secuencia de señal t-PA fusionada a NS1; y la cuarta, pcTPANS1ANC, similar a pcTPANS1 más la secuencia ANC. Este documento, no describe los mismos componentes que la presente solicitud, esto es la vacuna de ADN y el virus quimérico ya descritos anteriormente, pero coincide en el uso del activador del plasminógeno de tejido humano (t-PA) en la vacuna compuesta por pcTPANS1, donde se codifica la secuencia señal t-PA fusionado a NS1 del DEN-2. Por tanto, señala, se concluye que el uso de t-PA en constructos compuestos por elementos del DENV, es conocido en el arte previo, y por lo tanto no le otorga nivel inventivo a las vacunas de ADN

En respuesta a la consulta formulada por el Tribunal sobre si es efectivo que la Proteína E debe necesariamente expresarse junto a la Proteína prM, a fin de garantizar que su expresión sea correcta, o que por el contrario, si es mejor la presencia de la proteína E aislada, el Sr. Cañón Amengual señala que a la fecha de la presentación de la solicitud, el arte previo no predecía que la sola expresión de la proteína E, sin coexpresar prM, permitiera obtener una estructura correcta de la proteína E, más bien la evidencia apuntaba a que era necesaria esta sobreexpresión.

Consultado sobre si es efectivo que se genera efectos negativos a los anticuerpos a la proteína prM, de manera que la proteína de la solicitud de autos, que carece de prM, tendría ventajas al evitar esta reacción no deseada, el experto señala que el aumento de la potenciación dependiente de anticuerpos o ADE, ocurre cuando las proteínas antivirales no neutralizantes facilitan la entrada del virus en las células huésped, lo que conduce a una mayor infectividad en las células. En el dengue se puede observar el efecto mencionado, cuando una persona que previamente ha sido infectada con un serotipo de virus del dengue se infecta meses o años después con un serotipo diferente. En tales casos, el curso clínico de la enfermedad es más grave, con pacientes que tienen una viremia más alta en comparación con aquellas en las que no se ha producido ADE. Para el experto esto explica la observación de que, si bien las infecciones primarias causan principalmente una enfermedad menor (fiebre del dengue) en los niños, es más probable que la infección secundaria se asocie con la fiebre hemorrágica del dengue y/o el síndrome de shock del dengue en tanto niños como adultos”.

Para ilustrar el fenómeno de ADE, el perito señala que se puede considerar una epidemia de dengue que ocurrió en Cuba, entre 1977 y 1979. El serotipo infectante fue el virus del dengue-1. A esta epidemia le siguieron otros dos brotes de dengue: uno en 1981 y otro en 1997; el virus del dengue-2 fue el serotipo infeccioso en ambas epidemias posteriores. Durante el brote de 1997 ocurrieron 205 casos de dengue hemorrágico y síndrome de shock de dengue, todos en personas mayores de 15 años. Se demostró que todos menos tres de estos casos habían sido infectados previamente por el serotipo del virus del dengue 1 durante la epidemia de 1977-1979. Este escenario puede explicarse por la presencia de anticuerpos IgG heterotípicos neutralizantes en títulos suficientes en 1981, cuyos títulos habían disminuido en 1997 al punto de no brindar protección cruzada significativa (Guzmán, 2000)

A continuación, se detalla en el informe que el tipo de virus con los que se trabaja en D8 y D13 corresponden al mismo virus del dengue de la solicitud. En el caso de D8, se trata del virus del dengue del serotipo 2, para elaborar vacunas de ADN. En el caso de D13, se trabaja con

los cuatro serotipos virales, tal como se propone como posibilidad técnica en la presente invención, con el objetivo de formar vacunas de virus quiméricos. Para el experto, las diferencias radican en otros elementos presentes en los constructos plasmidiales, por ejemplo, el que en D8 las secuencias del dominio III de la proteína E se fusionan con proteínas de unión a maltosa, mientras que en la solicitud se unen a t-PA

Consultado el perito si la interacción de la vacuna de ADN, más el virus quimérico, en conjunto con el uso exclusivo de la proteína E y su relación con el t-PA, dan lugar a una vacuna compleja, que no era anticipable según el estado del arte, señala que el diseño de vacunas complejas está anticipado en D8, donde se describen regímenes de que combinan vacunas de ADN y de virus inactivado. Del mismo modo, indica, el uso de virus quiméricos está anticipado en D13, mientras que el uso de vacunas de ADN con secuencias del virus del dengue fusionados a t-PA está anticipado en D14.

En el informe se indica: “Se puede discutir la efectividad de las distintas alternativas propuestas, pero la conformación de los constructos presentados en la solicitud se puede deducir en forma obvia para una persona versada en el área a partir de los documentos ya señalados”.

Finalmente, el informe indica que, en virtud de lo divulgado por el arte previo, la solicitud no posee nivel inventivo, toda vez que la solución planteada puede ser deducida de forma obvia para alguien versado en el área a partir de los documentos D8, D13 y D14. En forma, resumida señala, D8 presenta vacunas de ADN donde la secuencia antigénica del ADN corresponde a la proteína E (específicamente dominio III), al igual que la solicitud. El documento D13 presenta vacunas realizadas con virus quiméricos de fiebre amarilla/dengue, para los 4 serotipos virales, tal como enseña la presente invención. Finalmente, D14 enseña el uso de la secuencia de t-PA unido a alguna secuencia antigénica del virus del dengue (proteína NS1 en D14, proteína E en solicitud).

Con estos antecedentes por sentencia de fecha cinco de marzo del año dos mil veinte el Tribunal de segunda instancia resolvió confirmar la sentencia apelada estableciendo que la solicitud de patente carecía de nivel inventivo y adolecía de exclusión de patentabilidad.

Al efecto el considerando quinto del fallo en comento señala que el centro de la invención que se buscaba registrar era la combinación de vacunas de ADN y virus quimérico, unidad inventiva que no debería anticiparse ni derivarse del arte previo para poseer altura inventiva.

El considerando sexto se establecen las semejanzas de la solicitud con lo relevado en el estado del arte, el tipo de virus, los serotipos virales; para luego señalar que las diferencias radican en elementos presentes en los constructos plasmidiales, por ejemplo en D8 las secuencias del dominio III de la proteína E se fusiona con proteínas de unión a la maltosa, mientras que en la solicitud se unen a t-PA; en el mismo sentido, señala: de los antecedentes aportados no hay tablas comparativas, demostraciones empíricas, ni científicas relacionadas con las restantes mejoras que se hacen valer por el solicitante, como pudiera ser la demostración que la presente invención evita la generación de anticuerpos a la proteína prM, producto de la ausencia de dicha proteína en la solicitud.

Finalmente, el considerando séptimo señala: “Que, como lógica consecuencia, ante la sola unión de elementos conocidos y la ausencia de comprobaciones sobre otras consecuencias nuevas y beneficiosas, el destino del análisis del nivel inventivo está sellado, declarándose la ausencia de altura inventiva en la solicitud de autos.”

Respecto al rechazo por exclusión de patentabilidad el considerado octavo señala: “Que, la sola lectura de la reivindicación N°2, da cuenta de un procedimiento de administración de dos elementos (ya sea en simultaneo o con desfase, bajo un esquema de dosis de refuerzo), destinado a prevenir la enfermedad del dengue, por lo que no se encuentran antecedentes que

permitan variar lo resuelto en primer grado, sobre la vulneración del artículo 37 d) de la Ley N° 19.039”

En contra de la resolución de rechazo, no se interpuso recurso de casación.

ROL TDPI N° 89-2018  
MAQ- AAP-PFR

MAF-AMTV  
07-08-2020