



DOCTORA:
MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2017/0012562.
SOLICITUD PATENTE: VECTORES VIRALES ADENOASOCIADOS
QUE CODIFICAN PARA LA ENZIMA
IDURONATO-2-SULFATASA.
SOLICITANTES: - ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
- UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL OFICIO NO. 836 NOTIFICADO EL 12
DE MARZO DE 2019.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de **ESTEVE
PHARMACEUTICALS, S.A** y la **UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA**, por
el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al
oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 836, a continuación, encuentran:

- i. Explicación de las modificaciones hechas al listado de secuencias y al capítulo descriptivo.
- ii. Respuesta punto por punto a las objeciones hechas por el examinador en el requerimiento.
- iii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos:

1. Formulario de modificaciones donde se presentan las modificaciones hechas al Capítulo reivindicatorio y el Capítulo reivindicatorio con control de cambios y en limpio
2. Comprobante de presentación de modificaciones voluntarias hechas al Capítulo descriptivo.
3. Comprobante de presentación de modificaciones voluntarias hechas al listado de secuencias.

0. Modificación a las secuencias y capítulo descriptivo.

Para mejor referencia del examinador, informamos que los Solicitantes han detectado que en el apartado “9. Cuantificación del número de copias de genoma de vector en tejidos” de la descripción de la solicitud de patente aparecen tres secuencias de nucleótidos que, por error, no fueron identificadas con un identificador de secuencia numérico (SEQ ID NO:) ni incluidas en el listado de secuencias originalmente presentado.

Para solventar este error material, se ha presentado el día 11 de junio de 2019, modificaciones voluntarias (2.) a la descripción para incluir los identificadores de secuencia SEQ ID NO: 18, 19 y 20, así como otra que consiste en un nuevo listado de secuencias idéntico al original, pero que además incluye estas tres secuencias descritas en la solicitud de patente. Estas modificaciones no añaden materia y buscan subsanar un error material de la solicitud.

Reiteramos que para lo anterior el día 11 de junio de 2019 se presentaron dos modificaciones voluntarias con sus respectivos formularios, tasas y anexos. Adjunto los comprobantes.

ii. Respuestas a las objeciones:

1. No es una invención.

El examinador objeta las reivindicaciones 2, 6 y 7 porque considera que no son una invención de acuerdo con el artículo 15 de la decisión 486 toda vez que dichas

reivindicaciones aunque están encabezadas como “un plásmido y/o vector recombinante” la única característica esencial que reivindican es la secuencia nucleotídica SEQ ID: 2, aislada de *Homo sapiens*, de acuerdo con el literal b) del citado artículo no serán patentables “*b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural*”.

En respuesta a esta objeción, los solicitantes han modificado el juego de reivindicaciones para eliminar toda la materia relativa a la SEQ ID NO: 2. Esta objeción se considera por tanto subsanada.

2. De la solicitud de patente.

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 12, porque esta menciona “una cantidad terapéuticamente efectiva”, la cual no se considera como una característica técnica esencial de la invención, el examinador sugiere al solicitante eliminar dicha expresión.

Los solicitantes siguiendo las recomendaciones del examinador han eliminado la frase objetada de la antigua reivindicación 12 (actual reivindicación 9).

3. Unidad de invención.

El examinador considera que la solicitud de patente carece de unidad de invención, presentando tres grupos inventivos diferentes así:

Grupo 1 relativo a la SEQ ID NO: 5,

Grupo 2 relativo a la SEQ ID NO: 8 y;

Grupo 3 relativo a un vector recombinante que contiene la SEQ ID NO: 2 unida a un promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

El examinador solicita por tanto que se restrinja la materia a patentar en un solo concepto común inventivo.

La materia de las reivindicaciones modificadas se ha restringido a lo que el examinador ha llamado Grupo 1 (SEQ ID NO: 5) y Grupo 2 (SEQ ID NO: 8), ya que los Solicitantes discrepan respetuosamente con el examinador en lo relativo a esta objeción sobre la falta de unidad de invención, al considerar que las secuencias optimizadas de SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8 cumplen con el requisito de unidad de invención porque forman parte de un mismo concepto común inventivo que es proporcionar secuencias nucleotídicas optimizadas que codifican para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1 y que sean útiles por sí mismas (es decir, sin necesidad de ser coexpresadas con otros polinucleótidos codificantes para otras proteínas que promuevan la actividad enzimática de la IDS, como ocurre en D1) para elevar (*in vivo*) los niveles de actividad de dicha enzima la cual es deficiente en los pacientes de Mucopolisacaridosis II. Este concepto inventivo común, no ha sido divulgado en el estado de la técnica, en particular no ha sido divulgado en el documento D1 (WO2014005019), ya que en dicho documento no se describe el uso de secuencias nucleotídicas optimizadas codificantes para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) para terapia génica, es decir, para su administración directa y única (sin necesidad de ser coexpresadas con otras secuencias nucleotídicas codificantes para otras proteínas que promuevan la actividad de la IDS, ver argumentación del Nivel Inventivo más abajo).

Así, se solicita a el examiandor que, en base a este hecho, reconsidere esta objeción relativa a la unidad de invención.

4. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014005019	“Cells for producing recombinant iduronate-2-sulfatase”	03 de enero de 2014

D2	Ojala D. S., et al. The Neuroscientist 1- 15	“Adeno- Associated Virus Vectors and Neurological Gene Therapy”	20 de febrero de 2014
----	---	---	--------------------------

5. Examen de patentabilidad

Nivel Inventivo

El examinador considera el documento D1 como el estado de la técnica más cercano a la SEQ ID NO: 5 de la reivindicación 1 porque divulga una secuencia nucleotídica optimizada, SEQ ID NO: 7, que codifica para la IDS.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la secuencia divulgada en D1 consiste en que las secuencias SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8 difieren de la secuencia SEQ ID NO: 7 mencionada en D1 en sus secuencias nucleotídicas, presentando, por ejemplo, con la SEQ ID NO: 5 un 73% de homología.

Según el examinador, el efecto técnico asociado a la SEQ ID: 5 es la disminución de la acumulación de GAG en diferentes tejidos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo sería “cómo modificar la secuencia de iduronato -2-sulfatasa conocida en D1 con el fin de disminuir la acumulación de GAG en los diferentes tejidos”.

Según la opinión del examinador, las secuencias nucleotídicas optimizadas de Iduronato-2-sulfatasa ya han sido divulgadas en D1, ya que describe secuencias I2S optimizadas como la secuencia SEQ ID NO: 7 para el tratamiento de Mucopolisacaridosis II. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a producir secuencias de IDS para el tratamiento de Mucopolisacaridosis II, como lo sugiere el documento D1, donde dichas secuencias se optimizasen para mejorar la actividad de la misma como lo divulga el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Los Solicitantes no están de acuerdo con la opinión de del examinador por los siguientes motivos.

Como es bien sabido para la persona del oficio normalmente versada en la materia, la optimización de secuencias consiste en cambiar los codones que se emplean en un transgén sin que se varíe la secuencia de amino ácidos de la proteína para la que codifica. Así, múltiples codones pueden codificar para el mismo amino ácido. Por lo tanto, un gen puede mutarse con el fin de cambiar los codones que se emplean para codificar un amino ácido particular, sin por ello cambiar la secuencia aminoacídica de la misma proteína. De esta forma, teóricamente, habría multitud de posibles combinaciones que codificasen el mismo amino ácido en la secuencia de amino ácidos de una proteína concreta.

Así, aunque la técnica de optimización de secuencias es una herramienta conocida, los productos de transcripción resultantes, es decir, los ARN mensajeros, mostrarían un grado de eficacia en la producción de la proteína muy variable, dependiendo del número y de la clase de codones que han sido modificados. De hecho, es sabido que la optimización de secuencias puede afectar a la conformación y a la función de las proteínas, aumentar su inmunogeneicidad y reducir su eficacia (Trends Mol Med. 2014 Nov; 20(11): 604-613).

Es por tanto muy improbable que la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera llegado a diseñar las secuencias particulares y específicas de la presente invención.

Así, las secuencias particulares de la presente invención (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8), que codifican la proteína IDS y que ambas dan lugar a una actividad IDS aumentada cuando se administran *in vivo*, son consideradas no obvias.

Por otro lado, el documento D1 divulga que la proteína recombinante I2S codificada por la SEQ ID NO: 7 es producida en células de mamífero. Es importante destacar que dichas células están modificadas para coexpresar la proteína recombinante I2S y además una proteína de enzima generadora de formilglicina (FGE). La I2S así producida presenta altos niveles de conversión de formilglicina Ca lo que resulta en

una mejorada actividad de la proteína I2S. Así, según la enseñanza de D1, sería necesaria la coexpresión de ambas proteínas en la célula para obtener un aumento de la actividad de la enzima I2S. Por tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a coexpresar ambas proteínas, como lo sugiere el documento D1, para mejorar la actividad de la proteína I2S, tal como divulga el documento D1.

Además, según las enseñanzas de D1, la I2S así producida sería útil para terapia de reemplazamiento enzimático. D1 no menciona o sugiere que dicha secuencia SEQ ID NO: 7 se pueda emplear en terapia génica.

Tal como se muestra en los ejemplos de la presente invención (ver Ejemplo 12), los inventores han demostrado que los niveles de actividad IDS en un modelo animal de la enfermedad de Hunter al que se le ha administrado los vectores que llevan las secuencias optimizadas IDS de la invención (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8) son claramente más elevados que aquellos derivados de la administración con la secuencia salvaje. Por tanto, las secuencias de la invención han demostrado ser eficientes para reducir significativamente el contenido de GAG y, así, para el tratamiento de la enfermedad y muestran de forma clara una mejora en la actividad con respecto a la secuencia salvaje.

Así, se solicita al examinador que, en base a estos argumentos, reconsidere esta objeción relativa al Nivel Inventivo.

En conclusión, y por todos los motivos anteriormente expuestos, los Solicitantes consideran que todas las objeciones indicadas en el oficio 836 han sido subsanadas.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita los argumentos que se han facilitado y los tenga en cuenta a la hora de analizar el nivel inventivo de la presente invención. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de Invención de la referencia.



MADRID – BOGOTÁ – MEDELLÍN – SAN FRANCISCO – BRUSELAS – GUANGZHOU
BARCELONA – ALICANTE – SEVILLA – VALENCIA – VIGO – VITORIA – ZARAGOZA

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@pons.com.co), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRAMITE

1. **TIPO DE SOLICITUD** ☒ MODIFICACION ☐ CORRECCION

1.1 IDENTIFICACION DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de Invención / PCT
☐ Patente de Modelo de utilidad / PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuito

2. **DATOS DEL SOLICITANTE** ☐ PERSONA NATURAL ☒ PERSONA JURÍDICA

Nombre o Denominación / Nombre Social

1. ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
2. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Nombre del Representante

Tipo de Empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ NUPI ☒ Otro

Número Identificación:

Nacionalidad/ País de Constitución:

Dirección

1. España
2. España

1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA .
2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

3. **DATOS DEL APODERADO**

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

CARO RAMIREZ CLAUDIA LUCIA

40.017.374

36.448

Dirección del Representante

Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

ccaro@pons.com.co

Número de Radicación o Protocolo de poder general:

4.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

☐ Capítulo descriptivo

☒ Capítulo reivindicatorio

☐ Modificación a los dibujos

5.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

☐ Cesión / cambio solicitante☐ Cambio de nombre☐ Cambio de domicilio

☐ Cambio de dirección☐ Nombre inventor☐ Momento publicación

☒ Otra: Especifique Modificación capítulo reivindicatorio

Aparece:

Capítulo reivindicatorio presentado en respuesta al requerimiento de forma oficio 17534, el día 22 de febrero de 2018.

Debe ser:

Como aparece en el documento Word adjunto a este formulario de solicitud de modificación, capítulo reivindicatorio en limpio que consta de 12 reivindicaciones que se presentan como respuesta al requerimiento de fondo oficio 836 notificado el 12 de marzo de 2019.

Nacionalidad/ País de Constitución:	Dirección del solicitante	
1. España	1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.	
2. España	2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

6.

ANEXOS

☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud(es) (las modificaciones al capítulo reivindicatorio en respuesta al requerimiento por artículo 45 no genera tasas oficiales)

☒ Documentos que contienen las modificaciones o correcciones.

☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.

☐ Copia de la solicitud con sus anexos en medio magnético.

No.

Fecha:

7.

FIRMA (S)

Claudia Lucia Caro Ramirez

Nombre de la Firmante

40.017.374

C.C.:



Firma

36.448 del C.S de la J.

Tarjeta Profesional

PI02-F17 Vr.3 (2016-04-26)

Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Una secuencia nucleotídica aislada que codifica para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1, caracterizada por que dicha secuencia nucleotídica se selecciona de entre la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 8.
2. Un plásmido que contiene una secuencia nucleotídica ~~seleccionada de entre la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8~~ según la reivindicación 1.
3. ~~El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-hIDS con número de acceso DSM 29866, según la SEQ ID NO: 3.~~
43. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión1 con número de acceso DSM 29867, según la SEQ ID NO: 6.
54. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión2 con número de acceso DSM 29868, según la SEQ ID NO: 9.
65. Un vector recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9, que contiene una secuencia nucleotídica ~~seleccionada de entre la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8~~ según la reivindicación 1.
7. ~~El vector recombinante según la reivindicación 6, donde dicho vector es un vector de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9.~~
86. El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7~~ la reivindicación 5, donde la secuencia nucleotídica está unida a un promotor CAG según la SEQ ID NO: 14.
9. ~~El vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que es AAV9-CAG-hIDS que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 2 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.~~

~~107.~~ El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8~~ la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión1 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 5 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

~~118.~~ El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8~~ la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión2 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 8 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

~~129.~~ Una composición farmacéutica que comprende ~~una cantidad terapéuticamente efectiva de la una~~ secuencia nucleotídica según la reivindicación 1 o ~~del un~~ plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a ~~54~~ o ~~del un~~ vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones ~~65~~ a ~~118~~.

~~1310.~~ Un método de producción de los vectores definidos en cualquiera de las reivindicaciones ~~65~~ a ~~118~~ que comprende las etapas de:

- i) proporcionar un primer vector que comprende la secuencia que codifica para la proteína de interés interpuesta entre una primera repetición terminal de AAV y una segunda repetición terminal de AAV, un promotor CAG operativamente unido a la secuencia que codifica para la proteína de interés; un segundo vector que comprende un gen *rep* de AAV y un gen *cap* de AAV de serotipo 9; y un tercer vector que comprende el gen de función auxiliar de adenovirus;
- ii) co-transfectar células competentes con los vectores de la etapa i);
- iii) cultivar las células transfectadas de la etapa ii); y
- iv) purificar los vectores de expresión del cultivo de la etapa iii).

~~1411.~~ Un método para la preparación del plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a ~~45~~, que comprende las etapas de:

- i) cortar la secuencia que codifica para la proteína de interés del plásmido de partida, por digestión, en particular usando MluI/EcoRI,

ii) clonar la secuencia que codifica para la proteína de interés entre dos sitios de restricción del plásmido de esqueleto de AAV pAAV-CAG, obteniéndose de esta forma el plásmido correspondiente que incluye la secuencia que codifica para la proteína de interés.

4512. Una célula aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la iduronato-2-sulfatasa, SEQ ID NO: 1, donde dicha secuencia nucleotídica comprende la secuencia según la reivindicación 1.

Capítulo reivindicatorio en limpio.

1. Una secuencia nucleotídica aislada que codifica para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1, caracterizada por que dicha secuencia nucleotídica se selecciona de entre la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 8.
2. Un plásmido que contiene una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1.
3. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión1 con número de acceso DSM 29867, según la SEQ ID NO: 6.
4. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión2 con número de acceso DSM 29868, según la SEQ ID NO: 9.
5. Un vector recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9, que contiene una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1.
6. El vector recombinante según la reivindicación 5, donde la secuencia nucleotídica está unida a un promotor CAG según la SEQ ID NO: 14.
7. El vector recombinante según la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión1 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 5 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.
8. El vector recombinante según la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión2 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 8 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.
9. Una composición farmacéutica que comprende una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1 o un plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o un vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.
10. Un método de producción de los vectores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende las etapas de:

i) proporcionar un primer vector que comprende la secuencia que codifica para la proteína de interés interpuesta entre una primera repetición terminal de AAV y una segunda repetición terminal de AAV, un promotor CAG operativamente unido a la secuencia que codifica para la proteína de interés; un segundo vector que comprende un gen *rep* de AAV y un gen *cap* de AAV de serotipo 9; y un tercer vector que comprende el gen de función auxiliar de adenovirus;

ii) co-transfectar células competentes con los vectores de la etapa i);

iii) cultivar las células transfectadas de la etapa ii); y

iv) purificar los vectores de expresión del cultivo de la etapa iii).

11. Un método para la preparación del plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende las etapas de:

i) cortar la secuencia que codifica para la proteína de interés del plásmido de partida, por digestión, en particular usando MluI/EcoRI,

ii) clonar la secuencia que codifica para la proteína de interés entre dos sitios de restricción del plásmido de esqueleto de AAV pAAV-CAG, obteniéndose de esta forma el plásmido correspondiente que incluye la secuencia que codifica para la proteína de interés.

12. Una célula aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la iduronato-2-sulfatasa, SEQ ID NO: 1, donde dicha secuencia nucleotídica comprende la secuencia según la reivindicación 1.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRAMITE

1. TIPO DE SOLICITUD ☒ MODIFICACION ☐ CORRECCION

1.1 IDENTIFICACION DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de Invención / PCT
☐ Patente de Modelo de utilidad / PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuito

2. DATOS DEL SOLICITANTE ☐ PERSONA NATURAL ☒ PERSONA JURÍDICA

Nombre o Denominación / Nombre Social

1. ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
2. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Nombre del Representante

Tipo de Empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ NUPI ☒ Otro

Número Identificación:

Nacionalidad/ País de Constitución:

Dirección

1. España
2. España

1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.
2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

3. DATOS DEL APODERADO

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

CARO RAMIREZ CLAUDIA LUCIA

40.017.374

36.448

Dirección del Representante

Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

ccaro@pons.com.co

Número de Radicación o Protocolo de poder general:

4.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

☒ Capítulo descriptivo

☐ Capítulo reivindicatorio

☐ Modificación a los dibujos

5.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

☐ Cesión / cambio solicitante

☐ Cambio de nombre

☐ Cambio de domicilio

☐ Cambio de dirección

☐ Nombre inventor

☐ Momento publicación

☒ Otra: Especifique Modificación capítulo descriptivo

Aparece:

Capítulo descriptivo presentado el 5 de diciembre de 2017 al momento de entrar en fase nacional.

Debe ser:

Como aparece en el documento adjunto a este formulario de solicitud de modificación, capítulo descriptivo en limpio que se presenta el día 11/06/2019.

Nacionalidad/ País de Constitución:	Dirección del solicitante	
1. España	1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.	
2. España	2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

6.

ANEXOS

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud(es)

☒ Documentos que contienen las modificaciones o correcciones.

☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.

☐ Copia de la solicitud con sus anexos en medio magnético.

No.

Fecha:

7.

FIRMA (S)

Claudia Lucia Caro Ramirez

Nombre de la Firmante

40.017.374

C.C.:



Firma

36.448 del C.S de la J.

Tarjeta Profesional

PI02-F17 Vr.3 (2016-04-26)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006069
Recibo: 19-47336
Fecha: 11/06/2019

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 295348
CUS: 456524750

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2017/0012562

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	N.CREACION CORRECCION SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICACION (LINEA)	1	\$ 161,500	\$ 161,500
TOTAL					\$ 161,500

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRAMITE

1. **TIPO DE SOLICITUD** ☒ MODIFICACION ☐ CORRECCION

1.1 IDENTIFICACION DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de Invención / PCT
☐ Patente de Modelo de utilidad / PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuito

2. **DATOS DEL SOLICITANTE** ☐ PERSONA NATURAL ☒ PERSONA JURÍDICA

Nombre o Denominación / Nombre Social

1. ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
2. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Nombre del Representante

Tipo de Empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ NUPI ☒ Otro

Número Identificación:

Nacionalidad/ País de Constitución:

Dirección

1. España
2. España

1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.
2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

3. **DATOS DEL APODERADO**

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

CARO RAMIREZ CLAUDIA LUCIA

40.017.374

36.448

Dirección del Representante

Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

ccaro@pons.com.co

Número de Radicación o Protocolo de poder general:

4.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

☐ Capítulo descriptivo

☐ Capítulo reivindicatorio

☒ Modificación a los dibujos / Listado de secuencias

5.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

☐ Cesión / cambio solicitante☐ Cambio de nombre☐ Cambio de domicilio

☐ Cambio de dirección☐ Nombre inventor☐ Momento publicación

☒ Otra: Especifique Modificación al listado de secuencias

Aparece:

Listado de secuencias presentado el 22 de febrero de 2018 en respuesta al requerimiento de forma oficio 17534.

Debe ser:

Listado de secuencias como aparece en el archivo .txt adjunto a este formulario de solicitud de modificaciones, presentado el 11/06/2019

Nacionalidad/ País de Constitución:	Dirección del solicitante	
1. España	1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.	
2. España	2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

6.

ANEXOS

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud(es)

☒ Documentos que contienen las modificaciones o correcciones.

☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.

☐ Copia de la solicitud con sus anexos en medio magnético.

No.

Fecha:

7.

FIRMA (S)

Claudia Lucia Caro Ramirez

Nombre de la Firmante

40.017.374

C.C.:



Firma

36.448 del C.S de la J.

Tarjeta Profesional



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006070
Recibo: 19-47350
Fecha: 11/06/2019

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 295360
CUS: 456535368

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2017/0012562

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	N.CREACION CORRECCION SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICACION (LINEA)	1	\$ 161,500	\$ 161,500
TOTAL					\$ 161,500

Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Una secuencia nucleotídica aislada que codifica para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1, caracterizada por que dicha secuencia nucleotídica se selecciona de entre la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 8.
2. Un plásmido que contiene una secuencia nucleotídica ~~seleccionada de entre la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8~~ según la reivindicación 1.
3. ~~El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-hIDS con número de acceso DSM 29866, según la SEQ ID NO: 3.~~
43. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión1 con número de acceso DSM 29867, según la SEQ ID NO: 6.
54. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión2 con número de acceso DSM 29868, según la SEQ ID NO: 9.
65. Un vector recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9, que contiene una secuencia nucleotídica ~~seleccionada de entre la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8~~ según la reivindicación 1.
7. ~~El vector recombinante según la reivindicación 6, donde dicho vector es un vector de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9.~~
86. El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7~~ la reivindicación 5, donde la secuencia nucleotídica está unida a un promotor CAG según la SEQ ID NO: 14.
9. ~~El vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que es AAV9-CAG-hIDS que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 2 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.~~

~~107.~~ El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8~~ la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión1 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 5 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

~~118.~~ El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8~~ la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión2 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 8 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

~~129.~~ Una composición farmacéutica que comprende ~~una cantidad terapéuticamente efectiva de la una~~ secuencia nucleotídica según la reivindicación 1 o ~~del un~~ plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a ~~54~~ o ~~del un~~ vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones ~~65~~ a ~~118~~.

~~1310.~~ Un método de producción de los vectores definidos en cualquiera de las reivindicaciones ~~65~~ a ~~118~~ que comprende las etapas de:

i) proporcionar un primer vector que comprende la secuencia que codifica para la proteína de interés interpuesta entre una primera repetición terminal de AAV y una segunda repetición terminal de AAV, un promotor CAG operativamente unido a la secuencia que codifica para la proteína de interés; un segundo vector que comprende un gen *rep* de AAV y un gen *cap* de AAV de serotipo 9; y un tercer vector que comprende el gen de función auxiliar de adenovirus;

ii) co-transfectar células competentes con los vectores de la etapa i);

iii) cultivar las células transfectadas de la etapa ii); y

iv) purificar los vectores de expresión del cultivo de la etapa iii).

~~1411.~~ Un método para la preparación del plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a ~~45~~, que comprende las etapas de:

i) cortar la secuencia que codifica para la proteína de interés del plásmido de partida, por digestión, en particular usando MluI/EcoRI,

ii) clonar la secuencia que codifica para la proteína de interés entre dos sitios de restricción del plásmido de esqueleto de AAV pAAV-CAG, obteniéndose de esta forma el plásmido correspondiente que incluye la secuencia que codifica para la proteína de interés.

4512. Una célula aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la iduronato-2-sulfatasa, SEQ ID NO: 1, donde dicha secuencia nucleotídica comprende la secuencia según la reivindicación 1.

Capítulo reivindicatorio en limpio.

1. Una secuencia nucleotídica aislada que codifica para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1, caracterizada por que dicha secuencia nucleotídica se selecciona de entre la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 8.
2. Un plásmido que contiene una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1.
3. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión1 con número de acceso DSM 29867, según la SEQ ID NO: 6.
4. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión2 con número de acceso DSM 29868, según la SEQ ID NO: 9.
5. Un vector recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9, que contiene una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1.
6. El vector recombinante según la reivindicación 5, donde la secuencia nucleotídica está unida a un promotor CAG según la SEQ ID NO: 14.
7. El vector recombinante según la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión1 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 5 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.
8. El vector recombinante según la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión2 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 8 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.
9. Una composición farmacéutica que comprende una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1 o un plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o un vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.
10. Un método de producción de los vectores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende las etapas de:

i) proporcionar un primer vector que comprende la secuencia que codifica para la proteína de interés interpuesta entre una primera repetición terminal de AAV y una segunda repetición terminal de AAV, un promotor CAG operativamente unido a la secuencia que codifica para la proteína de interés; un segundo vector que comprende un gen *rep* de AAV y un gen *cap* de AAV de serotipo 9; y un tercer vector que comprende el gen de función auxiliar de adenovirus;

ii) co-transfectar células competentes con los vectores de la etapa i);

iii) cultivar las células transfectadas de la etapa ii); y

iv) purificar los vectores de expresión del cultivo de la etapa iii).

11. Un método para la preparación del plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende las etapas de:

i) cortar la secuencia que codifica para la proteína de interés del plásmido de partida, por digestión, en particular usando MluI/EcoRI,

ii) clonar la secuencia que codifica para la proteína de interés entre dos sitios de restricción del plásmido de esqueleto de AAV pAAV-CAG, obteniéndose de esta forma el plásmido correspondiente que incluye la secuencia que codifica para la proteína de interés.

12. Una célula aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la iduronato-2-sulfatasa, SEQ ID NO: 1, donde dicha secuencia nucleotídica comprende la secuencia según la reivindicación 1.

DOCTORA:
MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.: NC2017/0012562.
SOLICITUD PATENTE: VECTORES VIRALES ADENOASOCIADOS
QUE CODIFICAN PARA LA ENZIMA
IDURONATO-2-SULFATASA.
SOLICITANTES: - ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
- UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL OFICIO NO. 836 NOTIFICADO EL 12
DE MARZO DE 2019.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de **ESTEVE
PHARMACEUTICALS, S.A** y la **UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA**, por
el presente escrito y estando dentro del término legal para hacerlo, doy respuesta al
oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 836, a continuación, encuentran:

- i. Explicación de las modificaciones hechas al listado de secuencias y al capítulo descriptivo.
- ii. Respuesta punto por punto a las objeciones hechas por el examinador en el requerimiento.
- iii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos:

1. Formulario de modificaciones donde se presentan las modificaciones hechas al Capítulo reivindicatorio y el Capítulo reivindicatorio con control de cambios y en limpio
2. Comprobante de presentación de modificaciones voluntarias hechas al Capítulo descriptivo.
3. Comprobante de presentación de modificaciones voluntarias hechas al listado de secuencias.

0. Modificación a las secuencias y capítulo descriptivo.

Para mejor referencia del examinador, informamos que los Solicitantes han detectado que en el apartado “9. Cuantificación del número de copias de genoma de vector en tejidos” de la descripción de la solicitud de patente aparecen tres secuencias de nucleótidos que, por error, no fueron identificadas con un identificador de secuencia numérico (SEQ ID NO:) ni incluidas en el listado de secuencias originalmente presentado.

Para solventar este error material, se ha presentado el día 11 de junio de 2019, modificaciones voluntarias (2.) a la descripción para incluir los identificadores de secuencia SEQ ID NO: 18, 19 y 20, así como otra que consiste en un nuevo listado de secuencias idéntico al original, pero que además incluye estas tres secuencias descritas en la solicitud de patente. Estas modificaciones no añaden materia y buscan subsanar un error material de la solicitud.

Reiteramos que para lo anterior el día 11 de junio de 2019 se presentaron dos modificaciones voluntarias con sus respectivos formularios, tasas y anexos. Adjunto los comprobantes.

ii. Respuestas a las objeciones:

1. No es una invención.

El examinador objeta las reivindicaciones 2, 6 y 7 porque considera que no son una invención de acuerdo con el artículo 15 de la decisión 486 toda vez que dichas

reivindicaciones aunque están encabezadas como “un plásmido y/o vector recombinante” la única característica esencial que reivindican es la secuencia nucleotídica SEQ ID: 2, aislada de *Homo sapiens*, de acuerdo con el literal b) del citado artículo no serán patentables “*b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural*”.

En respuesta a esta objeción, los solicitantes han modificado el juego de reivindicaciones para eliminar toda la materia relativa a la SEQ ID NO: 2. Esta objeción se considera por tanto subsanada.

2. De la solicitud de patente.

Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de la reivindicación 12, porque esta menciona “una cantidad terapéuticamente efectiva”, la cual no se considera como una característica técnica esencial de la invención, el examinador sugiere al solicitante eliminar dicha expresión.

Los solicitantes siguiendo las recomendaciones del examinador han eliminado la frase objetada de la antigua reivindicación 12 (actual reivindicación 9).

3. Unidad de invención.

El examinador considera que la solicitud de patente carece de unidad de invención, presentando tres grupos inventivos diferentes así:

Grupo 1 relativo a la SEQ ID NO: 5,

Grupo 2 relativo a la SEQ ID NO: 8 y;

Grupo 3 relativo a un vector recombinante que contiene la SEQ ID NO: 2 unida a un promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

El examinador solicita por tanto que se restrinja la materia a patentar en un solo concepto común inventivo.

La materia de las reivindicaciones modificadas se ha restringido a lo que el examinador ha llamado Grupo 1 (SEQ ID NO: 5) y Grupo 2 (SEQ ID NO: 8), ya que los Solicitantes discrepan respetuosamente con el examinador en lo relativo a esta objeción sobre la falta de unidad de invención, al considerar que las secuencias optimizadas de SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8 cumplen con el requisito de unidad de invención porque forman parte de un mismo concepto común inventivo que es proporcionar secuencias nucleotídicas optimizadas que codifican para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1 y que sean útiles por sí mismas (es decir, sin necesidad de ser coexpresadas con otros polinucleótidos codificantes para otras proteínas que promuevan la actividad enzimática de la IDS, como ocurre en D1) para elevar (*in vivo*) los niveles de actividad de dicha enzima la cual es deficiente en los pacientes de Mucopolisacaridosis II. Este concepto inventivo común, no ha sido divulgado en el estado de la técnica, en particular no ha sido divulgado en el documento D1 (WO2014005019), ya que en dicho documento no se describe el uso de secuencias nucleotídicas optimizadas codificantes para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) para terapia génica, es decir, para su administración directa y única (sin necesidad de ser coexpresadas con otras secuencias nucleotídicas codificantes para otras proteínas que promuevan la actividad de la IDS, ver argumentación del Nivel Inventivo más abajo).

Así, se solicita a el examiandor que, en base a este hecho, reconsidere esta objeción relativa a la unidad de invención.

4. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró los siguientes documentos relevantes:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2014005019	“Cells for producing recombinant iduronate-2-sulfatase”	03 de enero de 2014

D2	Ojala D. S., et al. The Neuroscientist 1- 15	“Adeno- Associated Virus Vectors and Neurological Gene Therapy”	20 de febrero de 2014
----	---	---	--------------------------

5. Examen de patentabilidad

Nivel Inventivo

El examinador considera el documento D1 como el estado de la técnica más cercano a la SEQ ID NO: 5 de la reivindicación 1 porque divulga una secuencia nucleotídica optimizada, SEQ ID NO: 7, que codifica para la IDS.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y la secuencia divulgada en D1 consiste en que las secuencias SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8 difieren de la secuencia SEQ ID NO: 7 mencionada en D1 en sus secuencias nucleotídicas, presentando, por ejemplo, con la SEQ ID NO: 5 un 73% de homología.

Según el examinador, el efecto técnico asociado a la SEQ ID: 5 es la disminución de la acumulación de GAG en diferentes tejidos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo sería “cómo modificar la secuencia de iduronato -2-sulfatasa conocida en D1 con el fin de disminuir la acumulación de GAG en los diferentes tejidos”.

Según la opinión del examinador, las secuencias nucleotídicas optimizadas de Iduronato-2-sulfatasa ya han sido divulgadas en D1, ya que describe secuencias I2S optimizadas como la secuencia SEQ ID NO: 7 para el tratamiento de Mucopolisacaridosis II. En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a producir secuencias de IDS para el tratamiento de Mucopolisacaridosis II, como lo sugiere el documento D1, donde dichas secuencias se optimizasen para mejorar la actividad de la misma como lo divulga el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Los Solicitantes no están de acuerdo con la opinión de del examinador por los siguientes motivos.

Como es bien sabido para la persona del oficio normalmente versada en la materia, la optimización de secuencias consiste en cambiar los codones que se emplean en un transgén sin que se varíe la secuencia de amino ácidos de la proteína para la que codifica. Así, múltiples codones pueden codificar para el mismo amino ácido. Por lo tanto, un gen puede mutarse con el fin de cambiar los codones que se emplean para codificar un amino ácido particular, sin por ello cambiar la secuencia aminoacídica de la misma proteína. De esta forma, teóricamente, habría multitud de posibles combinaciones que codificasen el mismo amino ácido en la secuencia de amino ácidos de una proteína concreta.

Así, aunque la técnica de optimización de secuencias es una herramienta conocida, los productos de transcripción resultantes, es decir, los ARN mensajeros, mostrarían un grado de eficacia en la producción de la proteína muy variable, dependiendo del número y de la clase de codones que han sido modificados. De hecho, es sabido que la optimización de secuencias puede afectar a la conformación y a la función de las proteínas, aumentar su inmunogeneicidad y reducir su eficacia (Trends Mol Med. 2014 Nov; 20(11): 604-613).

Es por tanto muy improbable que la persona del oficio normalmente versada en la materia hubiera llegado a diseñar las secuencias particulares y específicas de la presente invención.

Así, las secuencias particulares de la presente invención (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8), que codifican la proteína IDS y que ambas dan lugar a una actividad IDS aumentada cuando se administran *in vivo*, son consideradas no obvias.

Por otro lado, el documento D1 divulga que la proteína recombinante I2S codificada por la SEQ ID NO: 7 es producida en células de mamífero. Es importante destacar que dichas células están modificadas para coexpresar la proteína recombinante I2S y además una proteína de enzima generadora de formilglicina (FGE). La I2S así producida presenta altos niveles de conversión de formilglicina Ca lo que resulta en

una mejorada actividad de la proteína I2S. Así, según la enseñanza de D1, sería necesaria la coexpresión de ambas proteínas en la célula para obtener un aumento de la actividad de la enzima I2S. Por tanto, la persona del oficio normalmente versada en la materia se vería motivada a coexpresar ambas proteínas, como lo sugiere el documento D1, para mejorar la actividad de la proteína I2S, tal como divulga el documento D1.

Además, según las enseñanzas de D1, la I2S así producida sería útil para terapia de reemplazamiento enzimático. D1 no menciona o sugiere que dicha secuencia SEQ ID NO: 7 se pueda emplear en terapia génica.

Tal como se muestra en los ejemplos de la presente invención (ver Ejemplo 12), los inventores han demostrado que los niveles de actividad IDS en un modelo animal de la enfermedad de Hunter al que se le ha administrado los vectores que llevan las secuencias optimizadas IDS de la invención (SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8) son claramente más elevados que aquellos derivados de la administración con la secuencia salvaje. Por tanto, las secuencias de la invención han demostrado ser eficientes para reducir significativamente el contenido de GAG y, así, para el tratamiento de la enfermedad y muestran de forma clara una mejora en la actividad con respecto a la secuencia salvaje.

Así, se solicita al examinador que, en base a estos argumentos, reconsidere esta objeción relativa al Nivel Inventivo.

En conclusión, y por todos los motivos anteriormente expuestos, los Solicitantes consideran que todas las objeciones indicadas en el oficio 836 han sido subsanadas.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita los argumentos que se han facilitado y los tenga en cuenta a la hora de analizar el nivel inventivo de la presente invención. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de Invención de la referencia.



MADRID – BOGOTÁ – MEDELLÍN – SAN FRANCISCO – BRUSELAS – GUANGZHOU
BARCELONA – ALICANTE – SEVILLA – VALENCIA – VIGO – VITORIA – ZARAGOZA

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@pons.com.co), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC No 40.017.374 de Tunja
T.P. No 36.448 del C.S de la J.
Adjunto lo anunciado.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRAMITE

1. TIPO DE SOLICITUD ☒ MODIFICACION ☐ CORRECCION

1.1 IDENTIFICACION DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de Invención / PCT
☐ Patente de Modelo de utilidad / PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuito

2. DATOS DEL SOLICITANTE ☐ PERSONA NATURAL ☒ PERSONA JURÍDICA

Nombre o Denominación / Nombre Social

1. ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
2. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Nombre del Representante

Tipo de Empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ NUPI ☒ Otro

Número Identificación:

Nacionalidad/ País de Constitución:

Dirección

1. España
2. España

1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA .
2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

3. DATOS DEL APODERADO

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

CARO RAMIREZ CLAUDIA LUCIA

40.017.374

36.448

Dirección del Representante

Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

ccaro@pons.com.co

Número de Radicación o Protocolo de poder general:

4.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

☐ Capítulo descriptivo

☒ Capítulo reivindicatorio

☐ Modificación a los dibujos

5.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

☐ Cesión / cambio solicitante☐ Cambio de nombre☐ Cambio de domicilio

☐ Cambio de dirección☐ Nombre inventor☐ Momento publicación

☒ Otra: Especifique Modificación capítulo reivindicatorio

Aparece:

Capítulo reivindicatorio presentado en respuesta al requerimiento de forma oficio 17534, el día 22 de febrero de 2018.

Debe ser:

Como aparece en el documento Word adjunto a este formulario de solicitud de modificación, capítulo reivindicatorio en limpio que consta de 12 reivindicaciones que se presentan como respuesta al requerimiento de fondo oficio 836 notificado el 12 de marzo de 2019.

Nacionalidad/ País de Constitución:	Dirección del solicitante	
1. España	1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.	
2. España	2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

6.

ANEXOS

☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud(es) (las modificaciones al capítulo reivindicatorio en respuesta al requerimiento por artículo 45 no genera tasas oficiales)

☒ Documentos que contienen las modificaciones o correcciones.

☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.

☐ Copia de la solicitud con sus anexos en medio magnético.

No.

Fecha:

7.

FIRMA (S)

Claudia Lucia Caro Ramirez

Nombre de la Firmante

40.017.374

C.C.:



Firma

36.448 del C.S de la J.

Tarjeta Profesional

PI02-F17 Vr.3 (2016-04-26)

Capítulo reivindicatorio con control de cambios

1. Una secuencia nucleotídica aislada que codifica para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1, caracterizada por que dicha secuencia nucleotídica se selecciona de entre la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 8.
2. Un plásmido que contiene una secuencia nucleotídica ~~seleccionada de entre la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8~~ según la reivindicación 1.
3. ~~El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-hIDS con número de acceso DSM 29866, según la SEQ ID NO: 3.~~
43. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión1 con número de acceso DSM 29867, según la SEQ ID NO: 6.
54. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión2 con número de acceso DSM 29868, según la SEQ ID NO: 9.
65. Un vector recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9, que contiene una secuencia nucleotídica ~~seleccionada de entre la SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 5 y SEQ ID NO: 8~~ según la reivindicación 1.
7. ~~El vector recombinante según la reivindicación 6, donde dicho vector es un vector de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9.~~
86. El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7~~ la reivindicación 5, donde la secuencia nucleotídica está unida a un promotor CAG según la SEQ ID NO: 14.
9. ~~El vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, que es AAV9-CAG-hIDS que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 2 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.~~

~~107.~~ El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8~~ la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión1 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 5 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

~~118.~~ El vector recombinante según ~~cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8~~ la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión2 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 8 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.

~~129.~~ Una composición farmacéutica que comprende ~~una cantidad terapéuticamente efectiva de la una~~ secuencia nucleotídica según la reivindicación 1 o ~~del un~~ plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a ~~54~~ o ~~del un~~ vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones ~~65~~ a ~~118~~.

~~1310.~~ Un método de producción de los vectores definidos en cualquiera de las reivindicaciones ~~65~~ a ~~118~~ que comprende las etapas de:

- i) proporcionar un primer vector que comprende la secuencia que codifica para la proteína de interés interpuesta entre una primera repetición terminal de AAV y una segunda repetición terminal de AAV, un promotor CAG operativamente unido a la secuencia que codifica para la proteína de interés; un segundo vector que comprende un gen *rep* de AAV y un gen *cap* de AAV de serotipo 9; y un tercer vector que comprende el gen de función auxiliar de adenovirus;
- ii) co-transfectar células competentes con los vectores de la etapa i);
- iii) cultivar las células transfectadas de la etapa ii); y
- iv) purificar los vectores de expresión del cultivo de la etapa iii).

~~1411.~~ Un método para la preparación del plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a ~~45~~, que comprende las etapas de:

- i) cortar la secuencia que codifica para la proteína de interés del plásmido de partida, por digestión, en particular usando MluI/EcoRI,

ii) clonar la secuencia que codifica para la proteína de interés entre dos sitios de restricción del plásmido de esqueleto de AAV pAAV-CAG, obteniéndose de esta forma el plásmido correspondiente que incluye la secuencia que codifica para la proteína de interés.

4512. Una célula aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la iduronato-2-sulfatasa, SEQ ID NO: 1, donde dicha secuencia nucleotídica comprende la secuencia según la reivindicación 1.

Capítulo reivindicatorio en limpio.

1. Una secuencia nucleotídica aislada que codifica para la proteína iduronato-2-sulfatasa (IDS) según la SEQ ID NO: 1, caracterizada por que dicha secuencia nucleotídica se selecciona de entre la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 8.
2. Un plásmido que contiene una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1.
3. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión1 con número de acceso DSM 29867, según la SEQ ID NO: 6.
4. El plásmido según la reivindicación 2, que es pAAV-CAG-ohIDS-versión2 con número de acceso DSM 29868, según la SEQ ID NO: 9.
5. Un vector recombinante de virus adeno-asociado de serotipo 9, AAV9, que contiene una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1.
6. El vector recombinante según la reivindicación 5, donde la secuencia nucleotídica está unida a un promotor CAG según la SEQ ID NO: 14.
7. El vector recombinante según la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión1 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 5 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.
8. El vector recombinante según la reivindicación 6, que es AAV9-CAG-ohIDS-versión2 que contiene la secuencia nucleotídica de SEQ ID NO: 8 unida al promotor CAG de SEQ ID NO: 14.
9. Una composición farmacéutica que comprende una secuencia nucleotídica según la reivindicación 1 o un plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 o un vector recombinante según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.
10. Un método de producción de los vectores definidos en cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8 que comprende las etapas de:

i) proporcionar un primer vector que comprende la secuencia que codifica para la proteína de interés interpuesta entre una primera repetición terminal de AAV y una segunda repetición terminal de AAV, un promotor CAG operativamente unido a la secuencia que codifica para la proteína de interés; un segundo vector que comprende un gen *rep* de AAV y un gen *cap* de AAV de serotipo 9; y un tercer vector que comprende el gen de función auxiliar de adenovirus;

ii) co-transfectar células competentes con los vectores de la etapa i);

iii) cultivar las células transfectadas de la etapa ii); y

iv) purificar los vectores de expresión del cultivo de la etapa iii).

11. Un método para la preparación del plásmido según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende las etapas de:

i) cortar la secuencia que codifica para la proteína de interés del plásmido de partida, por digestión, en particular usando MluI/EcoRI,

ii) clonar la secuencia que codifica para la proteína de interés entre dos sitios de restricción del plásmido de esqueleto de AAV pAAV-CAG, obteniéndose de esta forma el plásmido correspondiente que incluye la secuencia que codifica para la proteína de interés.

12. Una célula aislada que comprende una secuencia nucleotídica que codifica la iduronato-2-sulfatasa, SEQ ID NO: 1, donde dicha secuencia nucleotídica comprende la secuencia según la reivindicación 1.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRAMITE

1. **TIPO DE SOLICITUD** ☒ MODIFICACION ☐ CORRECCION

1.1 IDENTIFICACION DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de Invención / PCT
☐ Patente de Modelo de utilidad / PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuito

2. **DATOS DEL SOLICITANTE** ☐ PERSONA NATURAL ☒ PERSONA JURÍDICA

Nombre o Denominación / Nombre Social

1. ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
2. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Nombre del Representante

Tipo de Empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ NUPI ☒ Otro

Número Identificación:

Nacionalidad/ País de Constitución:

Dirección

1. España
2. España

1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.
2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

3. **DATOS DEL APODERADO**

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

CARO RAMIREZ CLAUDIA LUCIA

40.017.374

36.448

Dirección del Representante

Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

ccaro@pons.com.co

Número de Radicación o Protocolo de poder general:

4.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

☒ Capítulo descriptivo

☐ Capítulo reivindicatorio

☐ Modificación a los dibujos

5.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

☐ Cesión / cambio solicitante

☐ Cambio de nombre

☐ Cambio de domicilio

☐ Cambio de dirección

☐ Nombre inventor

☐ Momento publicación

☒ Otra: Especifique Modificación capítulo descriptivo

Aparece:

Capítulo descriptivo presentado el 5 de diciembre de 2017 al momento de entrar en fase nacional.

Debe ser:

Como aparece en el documento adjunto a este formulario de solicitud de modificación, capítulo descriptivo en limpio que se presenta el día 11/06/2019.

Nacionalidad/ País de Constitución:	Dirección del solicitante	
1. España	1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.	
2. España	2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

6.

ANEXOS

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud(es)

☒ Documentos que contienen las modificaciones o correcciones.

☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.

☐ Copia de la solicitud con sus anexos en medio magnético.

No.

Fecha:

7.

FIRMA (S)

Claudia Lucia Caro Ramirez

Nombre de la Firmante

40.017.374

C.C.:



Firma

36.448 del C.S de la J.

Tarjeta Profesional

PI02-F17 Vr.3 (2016-04-26)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006069

Recibo: 19-47336

Fecha: 11/06/2019

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC: 40.017.374

Pago PSE No: 295348

CUS: 456524750

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2017/0012562

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	N.CREACION CORRECCION SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICACION (LINEA)	1	\$ 161,500	\$ 161,500
TOTAL					\$ 161,500

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRAMITE

1. TIPO DE SOLICITUD ☒ MODIFICACION ☐ CORRECCION

1.1 IDENTIFICACION DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de Invención / PCT
☐ Patente de Modelo de utilidad / PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuito

2. DATOS DEL SOLICITANTE ☐ PERSONA NATURAL ☒ PERSONA JURÍDICA

Nombre o Denominación / Nombre Social

1. ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.
2. UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

Nombre del Representante

Tipo de Empresa: ☐ Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☒ Otra

Documento de Identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ NUPI ☒ Otro

Número Identificación:

Nacionalidad/ País de Constitución:

Dirección

1. España
2. España

1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.
2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

3. DATOS DEL APODERADO

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

CARO RAMIREZ CLAUDIA LUCIA

40.017.374

36.448

Dirección del Representante

Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306

Dirección electrónica

No. Fax

Número telefónico

ccaro@pons.com.co

Número de Radicación o Protocolo de poder general:

4.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

☐ Capítulo descriptivo

☐ Capítulo reivindicatorio

☒ Modificación a los dibujos / Listado de secuencias

5.

MODIFICACION Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

☐ Cesión / cambio solicitante☐ Cambio de nombre☐ Cambio de domicilio

☐ Cambio de dirección☐ Nombre inventor☐ Momento publicación

☒ Otra: Especifique Modificación al listado de secuencias

Aparece:

Listado de secuencias presentado el 22 de febrero de 2018 en respuesta al requerimiento de forma oficio 17534.

Debe ser:

Listado de secuencias como aparece en el archivo .txt adjunto a este formulario de solicitud de modificaciones, presentado el 11/06/2019

Nacionalidad/ País de Constitución:	Dirección del solicitante	
1. España	1. Passeig de la Zona Franca, 109, 08038 BARCELONA BARCELONA.	
2. España	2. Edifici A, Campus de la UAB s/n 08193 Cerdanyola del Valles 08193.	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

6.

ANEXOS

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud(es)

☒ Documentos que contienen las modificaciones o correcciones.

☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.

☐ Copia de la solicitud con sus anexos en medio magnético.

No.

Fecha:

7.

FIRMA (S)

Claudia Lucia Caro Ramirez

Nombre de la Firmante

40.017.374

C.C.:



Firma

36.448 del C.S de la J.

Tarjeta Profesional



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0006070

Recibo: 19-47350

Fecha: 11/06/2019

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC: 40.017.374

Pago PSE No: 295360

CUS: 456535368

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2017/0012562

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	N.CREACION CORRECCION SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICACION (LINEA)	1	\$ 161,500	\$ 161,500
TOTAL					\$ 161,500