

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

Re: PI.-**BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE FACTOR IX QUE COMPRENDEN SECUENCIAS XTEN**”-Clase **A61P 7/04**.-Expediente número **NC2018/0002196**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 21 de mayo del 2019 y a mi solicitud de plazo del 16 de agosto de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **2769** en relación con el Título, la claridad del Capítulo Reivindicatorio, y el Nivel Inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

En relación con el título de la solicitud, la examinadora establece que el título no tiene relación con la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio, por lo que sugiere realizar las correcciones necesarias.

En este sentido, y siguiendo la sugerencia de la examinadora, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar dicho título, de tal forma que se lee como sigue:

**“PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE FACTOR IX QUE COMPRENDEN SECUENCIAS
XTEN”**

En este sentido, me permito enfatizar que este nuevo título refleja de manera clara el objetivo de la invención, destacando las características técnicas esenciales de la materia reivindicada. Por lo tanto, el nuevo título cumple a cabalidad con la sugerencia presentada por la examinadora.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1. **Modificaciones al Capítulo Reivindicatorio.**

Por otro lado, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, que reemplaza al actualmente presentado, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define claramente el objeto de la presente invención de acuerdo con las enseñanzas de la descripción. Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- **Nueva reivindicación 1:** tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, en donde se especifica el SEQ ID NO de la secuencia de aminoácidos del polipéptido FIX, y se limita a único sitio la inserción del XTEN.
- **Nuevas reivindicaciones 2, 4, 8 y 10 a 13:** corresponden a las reivindicaciones 4, 5, 9 y 11 a 14 actualmente presentadas.
- **Nueva reivindicación 3:** corresponde a una nueva reivindicación, en donde se reclama que el XTEN comprende 72 aminoácidos, de acuerdo con la nueva reivindicación 2.
- **Nueva reivindicación 5:** tiene como base la reivindicación 6 actualmente presentada, a la cual se le ha modificado su redacción para estar de acuerdo con las modificaciones hechas a la reivindicación 1.
- **Nuevas reivindicaciones 6 y 7:** tiene como base las reivindicaciones 7 y 8 actualmente presentadas, en donde se especificó la secuencia de aminoácidos para el domino Fc. Esta modificación tiene sustento en los párrafos 294 y 295 de la descripción.
- **Nueva reivindicación 9:** corresponde a una nueva reivindicación, en donde se reclama una realización preferente de la invención especificando la secuencia de aminoácidos para la proteína de fusión FIX.
- **Nueva reivindicación 14:** tiene como base la reivindicación 15 actualmente presentada, en donde se ha especificado la secuencia de aminoácidos del polipéptido FIX y del primer domino Fc, de acuerdo con las modificaciones

realizadas en las reivindicaciones anteriores. Adicionalmente, se elimina el termino “al menos”.

- **Nueva reivindicación 15:** corresponde a una nueva reivindicación, en donde se reclama las secuencias de aminoácidos para la primera y segunda cadena de la proteína en la reivindicación 14. Esta reivindicación tiene sustento en el párrafo 295 de la descripción.
- **Nuevas reivindicaciones 16 a 18:** corresponde a nuevas reivindicaciones, las cuales especifican la primera y segunda cadena de la proteína de fusión, junto con que el enlace covalente que une el primer y segundo domino Fc es un enlace disulfuro. Estas reivindicaciones tienen sustento en la memoria descriptiva y en las nuevas reivindicaciones 9 y 10.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 18 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las proteínas de fusión de factor IX que comprenden secuencias XTEN, que son objeto de la presente solicitud, y que cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

4.2. Claridad y Concisión del Capítulo Reivindicatorio.

Con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, la examinadora afirma lo siguiente:

- *"Las reivindicaciones 1 y 15 no son claras, porque mencionan "la proteína fusión de factor IX exhibe actividad procoagulante", la cual es una característica funcional que no define específicamente la estructura de la invención. Las reivindicaciones deben caracterizar un producto por su forma o constitución y las partes que lo componen. Se recomienda eliminar esta característica funcional."*

Frente a esta objeción, me permito llamar la atención sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio, en donde se ha eliminado la frase objetada por la examinadora.

Con base en lo anterior, amablemente solicito que se retire la objeción a este respecto.

- *"La reivindicación 15 no es clara porque utiliza el término "al menos" para preceder una característica de la proteína fusión por lo cual, no permite limitar el alcance de la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto."*

A este respecto, atentamente me permito aclarar que el término objetado ha sido eliminado del capítulo reivindicatorio, por lo tanto, esta objeción queda completamente superada.

En relación con los argumentos anteriormente expuestos, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por la Señora Examinadora. Asimismo, el capítulo reivindicatorio modificado cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar, y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, la examinadora considera que la materia reclamada en el capítulo reivindicatorio carecería de nivel inventivo con respecto a las enseñanzas de los documentos **D1** (US2013/0171175), **D2** (WO2014/194282) y **D3** (US2012/0308540).

En conexión con lo anterior, la examinadora inicialmente afirma que el documento D1 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, y que el documento D3 es el más cercano a la invención reclamada en la reivindicación 10.

En este sentido, la examinadora establece que la diferencia entre la invención de las reivindicaciones 1 y 10 y los documentos D1 y D3, respectivamente, consiste en las posiciones en donde se insertan las secuencias XTEN. Así, la examinadora asegura que el efecto técnico asociado a la diferencia mencionada es que se obtiene polipéptidos del factor IX con una semivida más extensa.

No obstante, la examinadora aclara que el documento D2 ya revela las posiciones en donde se insertan las secuencias XTEN para obtener un polipéptido de un factor de coagulación con una semivida más extensa.

Por lo tanto, la examinadora concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir diferentes posiciones de inserción de las secuencias XTEN en las regiones sugeridas en el documento D2 en el Factor IX quimérico divulgado en los documentos D1 y D3 y, de tal forma, llegar al objeto de las reivindicaciones 1 y 10 de la solicitud de manera obvia. En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 10 no tienen nivel inventivo.

Asimismo, la examinadora asegura que las reivindicaciones 4 a 9 y 11 a 14 no mencionan características técnicas esenciales adicionales que puedan considerarse inventivas, y, por lo tanto, también resultarían obvias.

En respuesta a tales afirmaciones, me permito señalar que las enseñanzas de los documentos señalados no anticipan ni permiten llegar de forma obvia a la presente invención, con todas y cada una de sus características técnicas esenciales, tal y como se reclaman en el capítulo reivindicatorio modificado de la presente solicitud.

En primera instancia, me permito mencionar que la reivindicación 10 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado, de tal forma que la objeción de nivel inventivo con respecto a la reivindicación 10 ha sido completamente superada.

En segundo lugar, me permito indicar que la reivindicación 1 ha sido modificada de tal forma que se especifica la SEQ ID NO para el polipéptido de FIX, y, además, se ha limitado el sitio de inserción dentro del polipéptido FIX del XTEN a una posición puntual.

Así las cosas, es importante señalar que, a pesar de que el documento D1 enseña que la vida media de FIX se puede extender con Fc, albumina o XTEN, y que el XTEN se puede fusionar con el N o C terminal, dicho documento no menciona ni indica que el XTEN puede insertarse en cualquier posición del polipéptido FIX, y mucho menos indica que sea específicamente en la posición 166 de la secuencia de aminoácidos, tal y como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado.

En este sentido, me permito asegurar que el documento D1, que no menciona ni indica una inserción del XTEN en la posición 166, ni mucho menos muestra indicios de esto, en vista a que no demuestra que la inserción del XTEN en una posición diferente a el N o C terminal pueda incrementar la vida media del polipéptido FIX.

Por el contrario, la presente solicitud evaluó el incremento de la vida media del polipéptido FIX cuando se realizan inserciones del XTEN en diferentes posiciones del mismo. De dichos ensayos, el solicitante encontró que solo 11 de las 33 posiciones evaluadas probaron mejorar la vida media del polipéptido FIX, entre las cuales se encuentra la posición 166, tal y como se enseña en la tabla 7 de la descripción. Asimismo, me permito indicar que el solicitante también demostró que la inserción de XTEN de diferentes longitudes en la posición 166 del polipéptido FIX mantiene la actividad del polipéptido.

Teniendo en cuenta lo anterior, me permito afirmar que la invención bajo estudio presenta un claro carácter inventivo frente a las enseñanzas del documento D1.

En relación con lo anterior, me permito asegurar que ni las enseñanzas del documento D2 o ni las del documento D3 pueden subsanar las deficiencias del documento D1. Así, el documento D2 enseña un polipéptido quimérico de FVII el cual pueden estar fusionado con XTEN, pero al igual que D1, este documento describe que dicho XTEN se fusiona al N o C terminal del polipéptido. Por otro lado, el documento D3

enseña polipéptidos FIX que comprende una mutación R338L, pero no menciona, siquiera, inserciones de XTEN.

En este sentido, me permito asegurar que la examinadora falla en demostrar como los documentos citados le restan nivel inventivo a la solicitud, ya que en ninguno de ellos se menciona una inserción de XTEN en una posición diferente a el N o C terminal. Así que, **¿Cómo la persona normalmente versada en la materia tendría motivación o indicio de modificar los polipéptidos FIX, por medio de una inserción de XTEN en la posición 166 de dicho polipéptido?**

En este orden de ideas, es claro que el análisis realizado entonces por la Examinadora está enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "*hindsight*". Conociendo de antemano la invención, la Examinadora claramente está seleccionando partes generales de las enseñanzas contenidas dentro de los documentos D1, D2 y D3, las cuales en su opinión permiten construir la materia reclamada por el capítulo reivindicatorio de la presente invención, sin tener en cuenta todas las características (tales como la inserción de XTEN en la posición 166 del polipéptido) determinantes al momento realizar las proteínas de fusión de Factor IX.

En conclusión, me permito afirmar que es evidente que los documentos D1, D2 y D3 citados por la examinadora de ninguna forma explícita o implícita describen las proteínas de fusión de Factor IX reclamadas en la presente solicitud con todas y cada una de sus características técnicas esenciales.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar a las proteínas de fusión de factor IX que comprenden secuencias XTEN, que están plenamente soportados dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, se estableció de manera incontrovertible que a las proteínas de fusión de factor IX que comprenden secuencias XTEN, que son objeto de la solicitud en estudio de ninguna manera resultarían evidentes para la persona versada en la materia a

partir de las enseñanzas de los documentos referenciados, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

7. **SOLICITUD DE NUEVO EXAMEN DE PATENTABILIDAD.**

Finalmente, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentados en respuesta al Oficio N° **2769**.

8. Anexo al presente memorial, me permito presentar copia de las páginas **143 a 145** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por **18 reivindicaciones**.

9. Adicionalmente, informamos que el pago por concepto del nuevo examen de patentabilidad se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: **notificacionesip@lloredacamacho.com**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión de Factor IX (FIX) que comprende un polipéptido de FIX que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 y un XTEN que se inserta dentro del polipéptido de FIX en un sitio de inserción correspondiente a aminoácido 166 de SEQ ID NO: 2.
2. La proteína de fusión de FIX de la reivindicación 1, donde el XTEN comprende 5 aminoácidos, 6 aminoácidos, 12 aminoácidos, 36 aminoácidos, 42 aminoácidos, 72 aminoácidos, 144 aminoácidos, o 288 aminoácidos.
3. La proteína de fusión de FIX de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el XTEN comprende aproximadamente 72 aminoácidos.
4. La proteína de fusión de FIX de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además un segundo XTEN.
5. La proteína de fusión de FIX de la reivindicación 4, donde el segundo XTEN se fusiona con el extremo C del polipéptido de FIX.
6. La proteína de fusión de FIX de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un dominio Fc que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228.
7. La proteína de fusión de FIX de la reivindicación 6, que comprende un segundo dominio Fc que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228.
8. La proteína de fusión de FIX de la reivindicación 7, que comprende dos cadenas polipeptídicas, donde la primera cadena polipeptídica comprende el polipéptido de FIX fusionado con el primer dominio Fc y la segunda cadena polipeptídica comprende un segundo dominio Fc, donde el primer dominio Fc y el segundo dominio Fc se asocian mediante un enlace covalente, en donde el enlace covalente es un enlace disulfuro.
9. La proteína de fusión de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la proteína de fusión FIX comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227.

10. La proteína de fusión FIX de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la proteína de fusión FIX comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227, sin el péptido señal.
11. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia que codifica para la proteína de fusión de FIX de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
12. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 11.
13. Una célula hospedadora que comprende el polinucleótido de la reivindicación 11 o el vector de la reivindicación 12.
14. Una composición que comprende la proteína de fusión de FIX de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, el polinucleótido de la reivindicación 11, el vector de expresión de la reivindicación 12, o la célula hospedadora de la reivindicación 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.
15. Una proteína de fusión de Factor IX (FIX) que comprende una primera cadena y una segunda cadena, donde:
 - a. la primera cadena comprende:
 - i. un polipéptido de FIX que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2;
 - ii. un XTEN, donde el un XTEN se inserta dentro del polipéptido de FIX en un sitio de inserción correspondiente al aminoácido 166 de SEQ ID NO: 2, y donde el un XTEN comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 72 aminoácidos; y
 - iii. un primer dominio Fc que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228, donde el primer dominio Fc se fusiona con el polipéptido de FIX del XTEN; y
 - b. la segunda cadena comprende un segundo dominio Fc, donde el primer dominio Fc y el segundo dominio Fc se asocian mediante un enlace covalente.

- 16.** La proteína de fusión FIX de la reivindicación 15, en donde la primera cadena comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227, y en donde la segunda cadena comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228.
- 17.** La proteína de fusión FIX de la reivindicación 15, en donde la primera cadena comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 227, sin el péptido señal, y en donde la segunda cadena comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228.
- 18.** La proteína de fusión FIX de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en donde el enlace covalente es un enlace disulfuro.