

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2018/0000134

Asunto: Solicitud de patente para: FACTOR IX CON UN NÚMERO REDUCIDO
DE DINUCLEÓTIDOS CpG

Solicitante: THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA

Fecha de solicitud: 9 de enero de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio 5809, notificado por fijación en lista el 4 de julio de 2019, para lo cual pedí plazo adicional el 18 de septiembre de 2019.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

En respuesta al examen de patentabilidad aportó un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 75 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1. El preámbulo de las reivindicaciones 1 a 57 ha sido modificado a fin de reclamar *“un vector recombinante de AAV (rAAV)”*
2. En la reivindicación 1 se ha remplazado la expresión *“secuencia de tipo natural”* por *“secuencia natural”*;
3. En la reivindicación 1 se ha remplazado la expresión *“al menos un dinucleótidos CpG menos”* por *“un número reducido de dinucleótidos CpG”*;
4. Se han eliminado las antiguas reivindicaciones 2, 14, 15, 24, 25;
5. Se ha eliminado la expresión *“opcionalmente”*;
6. Se ha corregido un error tipográfico en la antigua reivindicación 28 (nueva reivindicación 23);
7. El preámbulo de las nuevas reivindicaciones 32 y 33 (antiguas reivindicaciones 37 y 38) se ha modificado para reclamar *“un plásmido que comprende”*;
8. Se han incluido las nuevas reivindicaciones 68 a 75;

INNOVACIÓN PARA LOS NEGOCIOS

BOGOTÁ DC, 110221 - COLOMBIA - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72A - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650
MEDELLÍN, 050021 - COLOMBIA - San Fernando Plaza - Carrera 42A No. 1 - 25 Torre 4 Oficina 303 - Teléfono: (57-4) 520 4760

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

II. EN CUANTO AL TITULO

El Examinador argumenta que el título de la Invención no era aceptable por hacer referencia al uso del Factor IX.

Respondiendo a la amable sugerencia del Examinador, el Solicitante ha aceptado modificar el título de la Solicitud como sigue:

FACTOR IX CON UN NÚMERO REDUCIDO DE DINUCLEÓTIDOS CpG.

Así, el nuevo título refleja de manera clara el objeto y el campo industrial con el que se relaciona la solicitud y la objeción presentada a este respecto debe entenderse como superada.

III. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. El Examinador ha objetado el capítulo reivindicatorio argumentando que este no era conciso por reclamar de manera repetida las mismas características. Sobre este particular se desea dejar de presente que las reclamaciones se han modificado para reducir el número de reclamaciones independientes a 4 que comparten un concepto inventivo relacionado. En particular, las reivindicaciones independientes 1 y 57 están dirigidas a un vector AAV recombinante que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína del Factor IX humano; la reivindicación independiente 33 está dirigida a un plásmido que codifica una proteína del Factor IX humano; y la reivindicación 60 independiente se dirige a una célula huésped que incluye una secuencia de ácido nucleico particular que codifica una proteína del Factor IX humano.

Así pues, el nuevo capítulo reivindicatorio si es conciso y se deberá entender como superada esta objeción.

2. El Examinador ha objetado la antigua reivindicación 1 porque usar expresiones como *“secuencia de tipo natural”* y *“al menos un dinucleótido CpG menos”*.

Con respecto a esta objeción deseamos manifestar nuestro desacuerdo, ya que cualquier experto en la materia conoce el significado de *“secuencia de tipo salvaje que codifica la proteína del factor IX humano”* porque la secuencia de nucleótidos de tipo salvaje que codifica el factor IX humano es conocida en la técnica. Además, una persona con habilidades en la técnica al inspeccionar la secuencia de tipo salvaje conocida que codifica la proteína del factor IX humano podría identificar claramente dónde están ubicados los dinucleótidos CG dentro de la secuencia de nucleótidos. Simplemente revisando toda la

secuencia de tipo salvaje que codifica la proteína del factor IX humano, un experto en la materia conocerá las posiciones de todos los dinucleótidos CG dentro de la secuencia de tipo salvaje que codifica la proteína del factor IX humano.

Ahora bien, atendiendo la sugerencia del Examinador, la expresión *“al menos un dinucleótidos CpG menos”* ha sido remplazada por *“un número reducido de dinucleótidos CpG”*. Sin embargo, deseo poner de presente que las posiciones del gen en donde ocurren estas reducciones hacen parte del concepto inventivo desarrollado por los inventores. Especificar las posiciones dejaría por fuera múltiples realizaciones de la invención que el solicitante tiene igualmente derecho a reclamar.

Por otra parte, y aunque la expresión *“secuencia de tipo natural”* es clara, se elimina el término *“tipo”* para atender la sugerencia del Examinador, sin cambiar el significado de la expresión.

Teniendo en cuenta lo anterior, el lenguaje de la reivindicación 1 es perfectamente claro para cualquier persona versada en la materia y se debe retirar esta objeción

3. El Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 1-13, 22, 28, 37, 43, 45, 52 y 58 por comprender expresiones como *“al menos”*, *“y/o”* u *“opcionalmente”*.

Respecto a la expresión *“al menos”* se desea señalar que esta es una expresión es perfectamente clara para cualquier persona medianamente versada en la materia, ya que la misma establece los requisitos mínimos de una característica debe satisfacer para reproducir la invención. En este caso particular, la expresión *“en la que dicho ácido nucleico es al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 10”* significa el porcentaje mínimo de identidad que debe tener la secuencia, pero esto no excluye porcentajes de identidad mayores, por ejemplo 91%, 92%, 93%, etc., a la secuencia SEQ ID NO: 10. En consecuencia, el término *“al menos”* será claro para cualquier persona con habilidades en la técnica.

Por su parte, y en conexión con la expresión *“y/o”* deseamos poner de presente que esta expresión es perfectamente clara porque de acuerdo con esta es posible reproducir la invención satisfaciendo uno o ambos de los elementos enunciados. Por ejemplo, al observar la nueva reivindicación 2,

El vector rAAV de la reivindicación 1, que comprende además un intrón, un elemento de control de expresión, una o más repeticiones de terminal invertido (ITRs) del virus adenoasociado (AAV) y/o una secuencia de polinucleótidos de relleno.

Será claro que es posible reproducir el vector de la invención ya sea incluyendo *“una o más repeticiones de terminal invertido (ITRs) del virus adenoasociado (AAV)”* o *“una*

secuencia de polinucleótidos de relleno” o ambos elementos al tiempo, obteniendo de igual manera *el vector rAAV* de la invención. Teniendo en cuenta la aclaración realizada, se solicita amablemente retirar esta objeción.

Finalmente, con relación a la expresión “*opcionalmente*”, deseo una vez más aclarar que esta ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio y por tanto cualquier objeción relacionada con la misma se entiende superada.

4. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la antigua reivindicación 2, según la cual esta no era concisa, se desea una vez más mencionar que esta reivindicación ha sido eliminada. En tal sentido, cualquier objeción relacionada con la misma, se entiende como superada.

5. El Examinador ha objetado las antiguas reivindicaciones 5 a 12 porque supuestamente describen varios rangos de dinucleótidos CpGs en el factor IX y, por tanto, no eran concisas. Sobre esta objeción se desea poner de presente la cantidad y las posiciones de los nucleótidos CpG hacen parte del concepto inventivo desarrollado por los inventores y sobre la cual tienen igualmente derecho a reclamar. En este caso, restringir la cantidad de nucleótidos CpG y las posiciones donde ocurren estas reducciones dejaría por fuera múltiples realizaciones que solucionarían igualmente el problema técnico de la presente invención y sobre los cuales el Solicitante tiene igualmente derecho a reclamar protección. Una restricción adicional al alcance de la invención solo estaría dada por la cercanía de la invención con el arte previo, que como se demostrará más adelante dentro de este memorial no afecta la patentabilidad de la presente invención. Así las cosas, es claro que el Solicitante está reclamando una generalización razonable de la materia desarrollada y se da por superada esta objeción.

6. El Examinador consideró que las antiguas reivindicaciones 20, 21, 22 y 23 (nuevas reivindicaciones 17 a 20) no eran concisas por supuestamente caracterizaban al vector por las características que este comprendía. Respecto a esta objeción deseo poner de presente que estas reivindicaciones se han modificado a fin de reclamar *un vector rAAV*. Así, las nuevas características mencionadas caracterizan al vector reclamado y esta objeción deberá darse por superada.

7. Las reivindicaciones 14, 24, 25 y 27 han sido objetadas por supuestamente comprender resultados a alcanzar. Sobre este particular deseo en primer lugar llamar la atención del Examinador sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 14, 24 y 25.

Ahora bien, respecto a la reivindicación 27 (nueva reivindicación 22), se desea aclarar que esta no refiere a resultados a alcanzar, sino a características técnicas funcionales de la

invención, que en este caso se hacen indispensables para que un técnico medio pueda entender a cabalidad la invención y pueda determinar adecuadamente la configuración entre los elementos para que la invención funcione correctamente; lo anterior para garantizar que una persona normalmente versada en la materia pueda reproducir la invención.

Con respecto a lo anterior, la “GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD” de su Despacho enuncia:

“Las características técnicas funcionales son los elementos que conforman las invenciones, descritos en términos de su uso o su función. No definen la invención, pero explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales (...) Las reivindicaciones deben incluir características estructurales y funcionales cuando para la persona del oficio normalmente versada en la materia no sea obvio el funcionamiento de los elementos característicos y la relación entre estos”

En este caso particular, la nueva reivindicación 22 limita el reclamo a una clase de promotores que pueden conferir la expresión de una secuencia operativamente unida en el hígado. En consecuencia, las clases de promotores que proporcionan expresión en el hígado sería clara para un experto en la materia.

De acuerdo con lo anterior, la reivindicación objetada no solo puede, sino que debe estar, ya que resulta esencial para que una persona del oficio normalmente versada en la materia entienda correctamente el funcionamiento de la invención.

8. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de la antigua reivindicación 28 (nueva reivindicación 23), se desea poner de presente que el término señalado corresponde a un error tipográfico que se ha corregido en el capítulo reivindicatorio adjunto. Teniendo en cuenta lo anterior, se da por superada esta objeción.

9. Respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas reivindicaciones 37 y 38 (nuevas reivindicaciones 32 y 33) por supuestamente no ser claras por usar la expresión secuencia de plásmido para describir a vector utilizado, se desea poner de presente una vez más que el preámbulo de estas reivindicaciones se ha modificado para reclamar *“un plásmido que comprende”*. Así pues, el nuevo preámbulo se ajusta a la materia reclamada y esta objeción deberá ser retirada.

10. El Examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 38 y 55 (nuevas reivindicaciones 33 y 50) no eran claras porque supuestamente no establecían a que proteína correspondían las secuencias enunciadas.

Con respecto a esta objeción deseo de manera respetuosa llamar la atención del Examinador sobre el numeral 5.2.1.2.3 de la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD en donde se enuncia:

“Un vector recombinante puede ser descrito especificando por lo menos el tipo de vector y la secuencia recombinante que contiene. Ej.: Vector plásmido recombinante que comprende la secuencia nucleótido SEQ ID N° XXX”

De acuerdo con la anterior, el plásmido y vector que están siendo reclamados en las reivindicaciones objetadas están debidamente caracterizados y el Solicitante no está en la obligación a mencionar a que proteínas corresponden las secuencias comprendidas en dichas reivindicaciones.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro que las reivindicaciones 33 y 50 caracterizan claramente el plásmido y el vector que están siendo reclamados y en consecuencia se da por superada esta objeción.

11. El Examinador ha considerado que las antiguas reivindicaciones 62 a 64 no eran concisas por reclamar de manera repetida la misma información. Con respecto a esta objeción deseamos manifestar nuestro desacuerdo, ya que las reivindicaciones 63 y 64 no repiten la materia de la reivindicación 62 sino que por el contrario corresponden a modalidades preferidas del vector reclamado en esta. Adicionalmente, el solicitante no está obligado a limitar la cantidad de reivindicaciones dependientes dentro del capítulo reivindicatorio. Teniendo en cuenta lo anterior, se da por superada esta objeción.

12. Las reivindicaciones 69 a 72 (nuevas reivindicaciones 64 a 67) han sido consideradas no concisas por describir de manera fraccionada los pasos del método reclamado. En relación con esta objeción deseamos una vez más poner de presente que la reivindicación 69 enuncia los pasos fundamentales del método reclamado y las demás reivindicaciones son modalidades preferidas de dicho método. Así mismo, no existe ninguna obligación por parte del Solicitante a limitar el número de reivindicaciones dependientes. En tal sentido, se da por superada esta objeción.

13. Con respecto a la objeción del Examinador en contra de las antiguas reivindicaciones 66 a 69, según la cual estas dependían de reivindicaciones no contenidas en el capítulo reivindicatorio, se desea poner de presente que esto correspondía a un error tipográfico que ha sido corregido en las reivindicaciones adjuntas. Teniendo en cuenta estas correcciones, se da por superada esta objeción.

14. Respecto a la observación del Examinador en relación con el error de dependencia en la antigua reivindicación 72 deseo señalar que esta inconsistencia correspondía a un

error tipográfico que ha sido corregido en las nuevas reivindicaciones. En tal sentido, se da por superada esta objeción.

IV. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador determinó dos documentos como relevantes para realizar el análisis de patentabilidad de la presente patente de invención:

1. D1, referido al documento titulado *“Long-term Transgene Expression from PlasmidDNA Gene Therapy Vectors Is Negatively Affected by CpG Dinucleotides”* que se relaciona con el uso de plásmidos virales para la expresión del factor IX con un número reducido de dinucleótidos citosina-guanina (CpGs).
2. D2, referido al documento US2003/0099618 titulado *“Recombinant Adeno-associated Vectormediated Delivery Of B-domain-deleted Factor VIII Constructs For The Treatment Of Hemophilia”* que se relaciona con vectores virales AAV que codifican el factor VIII, los cuales pueden ser utilizados en terapia génica de la hemofilia.

V. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NOVEDAD

1. El Examinador ha considerado que la invención definida en la reivindicación 1 no era nueva teniendo en cuenta las enseñanzas del documento D1.
2. Respecto a lo anterior, deseo poner de presente que en primer lugar llamar la atención del Examinador sobre la antigua reivindicación 2, la cual enunciaba:

Un vector de expresión o plásmido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína del Factor IX humano, donde dicho ácido nucleico es al menos 80% idéntico a la SEQ ID NO: 10 y al menos un dinucleótido CpG menos en comparación con la secuencia nativa que codifica el Factor IX humano y/o en el que si una o más secuencias adicionales a la secuencia de ácido nucleico que codifica el Factor IX humano están presentes en dicho vector o plásmido, dichas secuencias adicionales tienen opcionalmente un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia homóloga o de contraparte nativa.

Al respecto debe notarse que D1 no divulga la secuencia SEQ ID NO: 10, en consecuencia, la antigua reivindicación 2 si era nueva en relación con el arte previo.

No obstante, el Solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 2 del capítulo reivindicatorio modificado. En tal sentido, las objeciones respecto a la novedad de la invención deben ser retiradas.

VI. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

1. El Examinador ha considerado que la presente Solicitud divulgada en las antiguas reivindicaciones 38 y 62 (nuevas reivindicaciones 33 y 57, respectivamente) eran obvias dadas las enseñanzas de los documentos D1 y D2. Respecto a esta opinión del Examinador deseamos respetuosamente mencionar nuestro desacuerdo por las razones que se exponen a continuación:

Con respecto a la nueva reivindicación 33 debe notarse que las secuencias comprendidas dentro del plásmido reclamado (SEQ ID NO: 12 y 26) se han reducido por CG. Por su parte, ni D1 ni D2 enseñan o sugieren reducir los dinucleótidos CG en un plásmido que codifica el factor IX humano. Además, ni D1 ni D2 enseñan o sugieren las secuencias de SEQ ID NO: 12 o 26. En consecuencia, la reivindicación 33 y las reivindicaciones que dependen de la reivindicación 33 son inventivas.

De manera similar, cuando se analiza la nueva reivindicación 57, es claro que la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 comprendida dentro del vector reivindicado no se describe o sugiere en D1 o D2. En consecuencia, la reivindicación 57 y las reivindicaciones que dependen de la reivindicación 57 son inventivas.

Así las cosas, la Guía de la SIC establece que las invenciones carecen de nivel inventivo cuando “(...) en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva”¹. En el presente caso, es evidente que las características técnicas esenciales de la invención no se podían prever a partir de las enseñanzas del arte previo citado por el Oponente sin llevar a cabo actividad inventiva.

En conclusión, según la aproximación problema-solución para el análisis del nivel inventivo de la presente invención, considero que éste se reconoce claramente, ya que, puesto que el arte previo en efecto no es suficiente para brindar indicaciones acerca de la posibilidad de desarrollar la invención de manera evidente, la persona del oficio normalmente versada en la materia reconocería que la presente invención es inventiva.

Así pues, es claro que los documentos citados en el arte previo no anticipan la materia de las reivindicaciones 33 y 57 ni sería suficientes para que una persona versada en la materia pudiera alcanzar el objeto de las mismas.

¹ [1] Ibid. Sección 2.13.5.1

Teniendo en cuenta lo anterior, se le solicita amablemente al Examinador reconocer que la Solicitud es nueva e inventiva a la luz del arte previo.

VII. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.
2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita revisión adicional, solicito un segundo examen de patentabilidad de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 2 de la Resolución 3719 de 02 de febrero de 2016, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

VIII. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **76** reivindicaciones;
2. Pago en línea por concepto de tasa por **4** reivindicaciones adicionales;
3. Pago en línea por concepto de examen de patentabilidad adicional;

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

COLO-21563-0841-0003-9
LAG\LAG\ID-305676\WPC21563
No. M-2019-305676\LAG