

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° **692** de **22 de enero de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

Señor(a)
THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“FACTOR IX CON UN NÚMERO REDUCIDO DE DINUCLEÓTIDOS CpG”***

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/039075

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 23 de junio de 2016.

PRIORIDADES: US 62/183,599 del 23 de junio de 2015
US 62/315,453 del 30 de marzo de 2016
US 62/338,315 del 18 de mayo de 2016
US 62/348,781 del 10 de junio de 2016
US 62/349,572 del 13 de junio de 2016

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 13 de noviembre de 2019, bajo el número NC2018/0000134, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 76 del radicado N° NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar terapias basadas en genes para la hemofilia más seguras, eficaces y que sustituyan a la terapia convencional de administrar factor IX y evitar los inconvenientes asociados a la misma.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un ácido nucleico modificado que codifica el Factor IX, el cual contiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia natural o nativa que codifica el Factor IX humano.

4. De la solicitud de patente

4.1 Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser



Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0000134 el 13 de noviembre de 2019 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: “FACTOR IX CON UN NÚMERO REDUCIDO DE DINUCLEÓTIDOS CpG”.

4.2 Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara, porque menciona contiene la siguiente expresión “*es al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO:10*”, sin embargo, este porcentaje no es limitativo y no permite determinar la secuencia reclamada. Se recomienda reemplazar esta expresión por la SEQ que contiene las características deseadas.
- El capítulo reivindicatorio no es conciso porque las 72 reivindicaciones contienen información repetitiva acerca del vector, sus características y la cantidad reducida de CpG en el factor IX, se sugiere elaborar un nuevo capítulo reivindicatorio en donde se incluyan las sugerencias y se restrinja a un número de reivindicaciones acorde con lo que se encuentra sustentado en la descripción.
- Las reivindicaciones 68, 74 y 75 no son claras porque utilizan el término “al menos”, precediendo una característica. Este término no es limitativo, porque hace opcional la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere reemplazar o eliminar este término.
- La reivindicación 33 carece de claridad y concisión, porque reclama un plásmido o vector de SEQ ID NO: 12 o 26, el cual es caracterizado únicamente por su secuencia y no por todas sus características estructurales, además, la materia fue reclamada previamente en la reivindicación 14. Se recomienda eliminar o unificar esta reivindicación.
- Las reivindicaciones 60 a 62 no son concisas porque reclaman una célula huésped que comprende la secuencia de ácido nucleico, cuyas características fueron reclamadas previamente en las reivindicaciones 44 a 46, 58 y 59. Se sugiere reclamar la célula huésped como una única reivindicación dependiente de la reivindicación 59.
- Las reivindicaciones 64 y 65 no son claras, porque caracterizan el vector a través de su método de producción, en lugar de sus características estructurales. Se recomienda eliminar estas reivindicaciones o reemplazar por reivindicaciones que reclamen el vector en función de sus características.

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 23 de junio de 2015 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
------	-----------	--------	----------------------



Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

D1	Hodges, <i>Molecular Therapy</i>	“Long-term Transgene Expression from Plasmid DNA Gene Therapy Vectors Is Negatively Affected by CpG Dinucleotides”	19 de junio de 2004
D2	US2003/0099618	“Recombinant Adeno-associated Vector mediated Delivery Of B-domain-deleted Factor VIII Constructs For The Treatment Of Hemophilia”	29 de mayo de 2003
D3	US2013/0296534	“Fusion Protein Having Factor Ix Activity”	07 de noviembre de 2013

El documento D1¹ divulga el uso de plásmidos virales para la expresión del factor IX con un número reducido de dinucleótidos citosina-guanina (CpGs) (Pág. 269, resumen).

El documento D2² divulga vectores virales AAV que codifican el factor VIII, los cuales pueden ser utilizados en terapia génica de la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]).

El documento D3³ divulga la inserción de una secuencia de 981 bp de la región 5’ del intron 1 de FIX y 443 pb de la secuencia 3’ de la región del intron 1 de FIX, en la posición número 88 en el exon 1 (Pág. 2, párr. [0041]), para incrementar la eficiencia de expresión de esta proteína (Pág. 3, párr. [0054], ej. 1).

4. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

4.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un vector recombinante de AAV (rAAV) que comprende una cápside y un genoma, en donde dicho genoma comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia codifica la proteína del Factor IX humano, en la que dicho ácido nucleico es al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 10, codifica la misma proteína del Factor IX humano codificada por la SEQ ID NO: 10 y tiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia natural que codifica la proteína del Factor IX humano.” (Radicado N° NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Un vector recombinante de AAV (rAAV) que comprende	Un vector AAV que comprende (Pág. 4, párr. [0047])	Vectores de expresión que codifican: (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tabla. 1)
una cápside y un genoma,	un ácido nucleico lineal de cadena sencilla asociado con una proteína de cubierta de la cápside (Pág. 4, párr. [0047])	No mencionan
en donde dicho genoma comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia codifica la proteína del Factor IX humano,	Un ácido nucleico que codifica el factor VIII (Pág. 15, párr. [0178]).	el factor IX humano (Pág. 276. Col. der. Párr. 4, pág. 271. Tab. 1)
en la que dicho ácido nucleico es al menos 90% idéntico a la SEQ ID NO: 10,	la proteína FVIII se muestra en la SEQ ID N° 13 (Pág. 13, párr. [0165], Pág. 15, párr. [0178]).	No menciona

¹Hodgers, B.L, et al. (2004). Long-term Transgene Expression from Plasmid DNA Gene Therapy Vectors Is Negatively Affected by CpG Dinucleotides. *Molecular Therapy*.Vol 10 (N° 2). Pág. 269-278. Recuperado desde: [https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(04\)001558?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1525001604001558%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(04)001558?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1525001604001558%3Fshowall%3Dtrue).

²<https://patents.google.com/patent/US20030099618A1/en?q=US2003%2f0099618>

³https://www.lens.org/lens/patent/US_2013_0296534_A1/sequences/view/12

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

codifica la misma proteína del Factor IX humano codificada por la SEQ ID NO: 10,	Un ácido nucleico que codifica el factor VIII (Pág. 15, párr. [0178]).	el factor IX humano (Pág. 276. Col. der. Párr. 4, pág. 271. Tab. 1)
y tiene un número reducido de dinucleótidos CpG en comparación con una secuencia natural que codifica la proteína del Factor IX humano	No menciona	Y generan un número variable de dinucleótidos CpG dentro de cada dominio (Pág. 271. Tab. 1).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un plásmido con SEQ ID N°13 el cual contiene los ITR de AAV (Pág. 13, párr. [0165] ej. 2, figs. 3 y 7), para la expresión del factor VIII el cual puede ser utilizado como terapia génica para la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]) este documento también divulga que utilizando este tipo de vectores se obtiene la expresión a largo plazo del factor VIII en plasma (Págs. 16 y 17, párrs. [0181-0183], ej. 11, tabla. 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector recombinante de AAV divulgado en el documento D2 consiste en el tipo de proteína expresado en el vector y el número reducido de dinucleótidos CpG.

El efecto técnico que se logra al incluir el factor IX en el vector AAV con un número reducido de dinucleótidos CpG es una mayor producción de Factor IX en los pacientes, reflejada por una mayor actividad de FIX a lo largo del período de evaluación del estudio (Pág. 124, párr. 3, figs. 19-23).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector recombinante de AAV conocido en el documento D2 con el fin de obtener una mayor producción de Factor IX en los pacientes?

Sin embargo, el incluir el factor IX en un vector viral AAV con un número reducido de dinucleótidos CpG para obtener una mayor producción de Factor IX en los pacientes, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere a la obtención de un contenido variado de dinucleótido CpG dependiendo del tipo de vector (Pág. 271, col. izq. tabla. 1). Este documento también describe los niveles de circulación de FIX humano, indicando que esta modificación incrementa los niveles de la proteína por un tiempo prolongado (Pág. 272, fig. 3, pág. 273, col. der. párr. 2).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir el factor IX en el vector AAV con un número reducido de dinucleótidos CpG del documento D1 en el vector recombinante divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el vector recombinante contiene ITR(s) que flanquean el extremo 5' o 3' de la secuencia que codifica la proteína del Factor VIII humano (Figs. 3 y 7), un intron no codificante, un promotor (Pág. 12, ej. 1, párr. [0131], fig. 3), un factor de transcripción específico para expresión de la proteína específica en hígado (Págs. 16, párr. [01780]), el vector AAV que contiene un elemento de control de la expresión que comprende un promotor α 1-anti-tripsina humano (hAAT) (Pág. 17, párr. [0189]), los vectores utilizan una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento humana (Pág. 12, párrs. [0131-132]), un vector que comprende además orígenes de replicación (Pág. 4, párr. [0041]), marcadores que confieren resistencia a antibióticos (Pág. 9, párr. [0098]), la liberación del factor IX mediante un vector adenoviral (Pág. 16, párr. [0181]), los ITRs del AAV pueden ser liberados de alguno de los siguientes serotipos: AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAVX7, etc (Pág. 7, párr. [0076]), el

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

genoma de AAV el cual codifica las proteínas de la capsida VP1, VP2 y VP3 (Pág. 4, párr. [0043]), los ITRs pueden ser alterados mediante la inserción, delección o sustitución de nucleótidos preferiblemente en los genes rep y cap pero retienen su función como secuencias flanqueantes (Págs. 3 y 4, párr. [0040]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 32, 34 a 49, 73 a 76 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector recombinante de AAV de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

Adicionalmente, las reivindicaciones 60 a 63 no tienen nivel inventivo porque divulgan la misma materia contenida en las reivindicaciones 44 a 46.

La reivindicación 33 consiste en: “*Un plásmido que comprende la SEC ID NO: 12 o 26.*” (Radicado N° NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
Un plásmido que comprende	Vectores (Pág. 15, párr. [0178])
la SEC ID NO: 12 o 26	cuyas secuencias son SEQ ID Nos : 13 y 14 (Pág. 15, párr. [0178])

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un plásmido con SEQ ID N°13 el cual contiene los ITR de AAV (Pág. 13, párr. [0165] ej. 2, figs. 3 y 7), para la expresión del factor VIII el cual puede ser utilizado como terapia génica para la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]) este documento también divulga que utilizando este tipo de vectores se obtiene la expresión a largo plazo del factor VIII en plasma (Págs. 16 y 17, párrs. [0181-0183], ej. 11, tabla. 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 33 y el vector divulgado en el documento D2 consiste en las secuencias del plásmido.

No se evidencia un efecto técnico asociado a incluir las secuencias del plásmido, porque no se evidencian ensayos con el plásmido de la SEQ ID NO:26, en el capítulo descriptivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector conocido en el documento D2 con el fin de obtener un vector alternativo?

Sin embargo, el incluir modificaciones en la secuencias para obtener el vector, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a la modificación de elementos del vector viral como son el promotor (Pág. 16, párr. [0180], tabla.4, ej. 10, pág. 17, párr. [0189], ej. 13)

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir modificaciones en las secuencias del plásmido del documento D2 en el plásmido divulgado en este mismo documento, para así llegar al objeto de la reivindicación 33. Por lo cual se considera obvia.

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

La reivindicación 50 consiste en: “Un vector de expresión que comprende la SEC ID NO: 11 o la SEC ID NO: 25.” (Radicado N° NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Un vector de expresión que comprende	Estructura del vector que comprende (Págs. 12 y 13, párr. [0133], fig. 7)	Un vector recombinante que comprende (Pág. 43, reiv. 13)
comprende la SEC ID NO: 11 o la SEC ID NO: 25	cDNA del factor FVIII (Págs. 12 y 13, párr. [0133], fig. 7)	La secuencia de nucleótidos de la SEQ ID NO: 12 (Pág. 43, reiv. 12)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un plásmido con SEQ ID N°13 el cual contiene los ITR de AAV (Pág. 13, párr. [0165] ej. 2, figs. 3 y 7), para la expresión del factor VIII el cual puede ser utilizado como terapia génica para la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]) este documento también divulga que utilizando este tipo de vectores se obtiene la expresión a largo plazo del factor VIII en plasma (Págs. 16 y 17, párrs. [0181-0183], ej. 11, tabla. 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 50 y el vector de expresión divulgado en el documento D2 consiste la secuencia contendia dentro del vector.

El efecto técnico que se logra al incluir las SEQ ID Nos: 11 o 25 en el vector de expresión es potencia para dirigir la expresión de FIX (Pág. 121, tabla. 3, fig. 18).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector de expresión conocido en el documento D2 con el fin de obtener una mayor potencia para dirigir la expresión de FIX?

Sin embargo, el incluir la secuencia de FIX humano normal y con un intron, ya está divulgado en el documento D3 que se refiere a la inserción de una secuencia de 981 bp de la región 5’ del intron 1 de FIX y 443 pb de la secuencia 3’ de la región del intro 1 de FIX, en la posición número 88 en el exon 1 (Pág. 2, párr. [0041]), para incrementar la eficiencia de expresión de esta proteína (Pág. 3, párr. [0054], ej. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia de factor IX del documento D3 en el vector de expresión divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 50. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que el vector recombinante contiene ITR(s) que flanquean el extremo 5' o 3' de la secuencia que codifica la proteína del Factor VIII humano (Figs. 3 y 7), un intron no codificante, un promotor (Pág. 12, ej. 1, párr. [0131], fig. 3), un factor de transcripción específico para expresión de la proteína específica en hígado (Págs. 16, párr. [01780]), el vector AAV que contiene un elemento de control de la expresión que comprende un promotor α 1-anti-tripsina humano (hAAT) (Pág. 17, párr. [0189]), los vectores utilizan una señal de poliadenilación de la hormona de crecimiento humana (Pág. 12, párrs. [0131-132]), un vector que comprende además orígenes de replicación (Pág. 4, párr. [0041]), marcadores que confieren resistencia a antibióticos (Pág. 9, párr. [0098]), la liberación del factor IX mediante un vector adenoviral (Pág. 16, párr. [0181]), los ITRs del AAV pueden ser liberados de alguno de los siguientes serotipos: AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAVX7, etc (Pág. 7, párr. [0076]), el genoma de AAV el cual codifica las proteínas de la capsida VP1, VP2 y VP3 (Pág. 4, párr. [0043]), los ITRs pueden ser alterados mediante la inserción, delección o sustitución de

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

nucleótidos preferiblemente en los genes rep y cap pero retienen su función como secuencias flanqueantes (Págs. 3 y 4, párr. [0040]).

Las reivindicaciones dependientes 51 a 56 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de expresión de la reivindicación 50, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 57 consiste en: “Un vector AAV recombinante (rAAV) para tratar la hemofilia B, que comprende una cápside y un genoma, en el que dicha cápside comprende una proteína VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 4; y en el que dicho genoma es monocatenario y comprende los siguientes elementos en orden de 5' a 3': (...)” (Radicado N° NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Un vector AAV recombinante (rAAV) para tratar la hemofilia B, que comprende una cápside y un genoma, en el que dicha cápside comprende una proteína VP1 que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEC ID NO: 4; y en el que dicho genoma es monocatenario y comprende los siguientes elementos en orden de 5' a 3':	Un vector AAV que comprende un ácido nucleico lineal de cadena sencilla asociado con una proteína de cubierta de la cápside (Pág. 4, párr. [0047])	Un vector viral (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tab. 1)
a) un primer ITR AAV2,	Los ITRs AAV se encuentran en los extremos 5' y 3' de una o más secuencias heterólogas (Pág. 4, párr. [0041])	No menciona
b) un elemento de control de la expresión específico de hígado en un enlace operable con	Un promotor específico de tejido (Pág. 5-6, párr. [0060], pág. 16, párr. [0179], tabla. 3, ej. 10)	Promotor CMV (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tab. 1)
c) un ácido nucleico optimizado en codones que codifica un Factor IX Padua humano, en el que el ácido nucleico carece por lo menos de un dinucleótido CpG presente de otro modo	Un ácido nucleico que codifica el factor VIII (Pág. 15, párr. [0178]).	cDNA factor IX humano (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tab. 1)
d) una secuencia de poliadenilación	Una secuencia de poliadenilación (Pág.12-13, párr. [0131-0133])	Secuencia de poliadenilación (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tab. 1)
e) un segundo AAV2 ITR.	Los ITRs AAV se encuentran en los extremos 5' y 3' de una o más secuencias heterólogas (Pág. 4, párr. [0041])	No menciona

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 57 porque divulga un plásmido con SEQ ID N°13 el cual contiene los ITR de AAV (Pág. 13, párr. [0165] ej. 2, figs. 3 y 7), para la expresión del factor VIII el cual puede ser utilizado como terapia génica para la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]) este documento también divulga que utilizando este tipo de vectores se obtiene la expresión a largo plazo del factor VIII en plasma (Págs. 16 y 17, párrs. [0181-0183], ej. 11, tabla. 5).

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 57 y el vector AAV divulgado en el documento D2 consiste en el tipo de proteína expresada dentro del vector AAV.

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir otro tipo de proteína dentro del vector viral, porque los efectos dependen de las características estructurales de los vectores virales.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector de AAV conocido en el documento D2 con el fin de obtener un vector de AAV alternativo?

Sin embargo, el incluir la secuencia de nucleótidos del factor IX en el vector AAV, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere al uso de vectores virales para la expresión del factor IX humano (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tabla. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia de nucleótidos del factor IX del documento D1 en la secuencia del vector divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 57. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona plásmidos de las secuencias SEQ ID Nos: 13 y 14 (Pág. 15, párr. [0178]), los cuales contienen un potenciador (Pág. 5-6, párr. [0060]), ITR, repeticiones terminales invertidas AAV, un promotor del factor de elongación del gen 1α humano y un primer intron, una señal de poliadenilación y el cDNA del factor FVIII humano (Págs. 12 y 13, párr. [0133], fig. 7).

Las reivindicaciones dependientes 57 a 59 y 68 a 72 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector AAV.

La reivindicación 64 consiste en: *“Un método para producir un vector rAAV que comprende la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEC ID NO: 12, que comprende cultivar una célula huésped de la Reivindicación 61 en condiciones que permiten el empaquetamiento de la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEQ ID NO: 12 en partículas de AAV produciendo de este modo el vector AAV.”* (Radicado N° NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Un método para producir un vector rAAV que comprende la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEC ID NO: 12 que comprende	Una metodología para la producción de vectores virales, que comprende las SEQ ID Nos: 13 y 14 (Pág. 3, párr. [0031], pág. 15, párr. [0178])	Método para producir un vector viral que comprende el cDNA de FIX humano (Pág. 276, col.der. párr. 4, tabla. 1)
cultivar una célula huésped de la Reivindicación 61 en condiciones que permiten el empaquetamiento de la secuencia de ácido nucleico de 1-4204 de la SEQ ID NO: 12 en partículas de AAV produciendo de este modo el vector AAV	Introducir de un vector AAV en una célula huésped y cultivar la célula huésped para producir los viriones AAV recombinantes (Pág. 3, párr. [0031])	Se realizó la inyección del vector vacío y de los vectores contenido el cDNA de FUIX humano al interior del músculo de ratones (Pág. 270, col. der. párr.2, tabla. 1)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

en la reivindicación 1 porque divulga un plásmido con SEQ ID N°13 el cual contiene los ITR de AAV (Pág. 13, párr. [0165] ej. 2, figs. 3 y 7), para la expresión del factor VIII el cual puede ser utilizado como terapia génica para la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]) este documento también divulga que utilizando este tipo de vectores se obtiene la expresión a largo plazo del factor VIII en plasma (Págs. 16 y 17, párrs. [0181-0183], ej. 11, tabla. 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 64 y el método para producir un vector rAAV divulgado en el documento D2 consiste en el tipo de proteína expresada dentro del vector AAV.

No se evidencia un efecto técnico asociado al incluir otro tipo de proteína dentro del vector viral generado por el método porque los efectos dependen de las características de los vectores virales. Adicionalmente, el método del documento D2 también permite la obtención de un vector rAAV.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir un vector rAAV conocido en el documento D2 con el fin de obtener un método para producir un vector rAAV alternativo?

Sin embargo, el incluir la secuencia de nucleótidos del factor IX en el vector AAV generado por el método, ya está divulgado en el documento D1 que se refiere al uso de vectores virales para la expresión del factor IX humano (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tabla. 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir la secuencia de nucleótidos del factor IX del documento D1 en el método para producir el vector rAAV divulgado en el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 64. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona la purificación de los viriones AAV recombinantes mediante métodos convencionales (Pág. 10, párr. [0104]).

Las reivindicaciones dependientes 65 a 67 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método para producir el vector rAAV.

5. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Hodges, <i>Molecular Therapy</i>	1- 32, 34-49 y 57 a 76	Nivel Inventivo
D2	US2003/0099618	1 a 76	Nivel inventivo
D3	US2013/0296534	50-56	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la falta de claridad

El solicitante argumenta que “*las reclamaciones se han modificado para reducir el número de reclamaciones independientes a 4 que comparten un concepto inventivo relacionado.*”

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

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.”

Se aclara que, si bien el solicitante realizó la mayoría de las modificaciones sugeridas en el Oficio 5809 del 04 de julio de 2019, aún se observan objeciones relacionados con claridad y concisión en el capítulo reivindicatorio presentado bajo el radicado NC2018/0000134 del 13 de noviembre de 2019. En el rango de las reivindicaciones 1 a 57 el solicitante reclama un vector recombinante de AAV, en donde se describen los elementos característicos del vector y en otras reivindicaciones sus secuencias correspondientes. Se le recomienda al solicitante unificar estas reivindicaciones, incluyendo aquellas características que presentan un efecto no descrito antes en el estado de la técnica y eliminar las reivindicaciones que describen características propias de la naturaleza de estos vectores virales, ya que esta información es anticipa por documentos del estado de la técnica. Para el caso de las reivindicaciones 33 y 50 a 56 se sugiere contextualizar la naturaleza del plásmido incluyendo las características esenciales del plásmido y de la secuencia reclamada. No obstante, se entiende que el plásmido reclamado corresponde al plásmido viral, previamente descrito en las reivindicaciones iniciales y por ende, es posible incluirlas como reivindicaciones dependientes o unificarlas con las reivindicaciones 1 a 57. Adicionalmente, el solicitante reclama una célula huésped para expresar la SEQ ID NO: 12, a través de las reivindicaciones 60 a 63 las cuales contienen información descrita previamente, es decir, que la célula huésped se podría reclamar mediante una única reivindicación dependiente de las iniciales. Respeto a las reivindicaciones 68 a 76 incluidas en este último capítulo, reclama el vector AAV del factor IX con un intrón del gen FIX, que contiene un promotor, un potenciador y unos ITRs que generan una proteína con un contenido de CpG reducido, sin embargo, estas características se reclamaron en las reivindicaciones 1 a 57.

La percepción actual es que, el solicitante desea reclamar el vector recombinante de naturaleza viral, el cual contiene la secuencia del factor IX que por efecto de las modificaciones realizadas por el solicitante tiene un contenido de CpG reducido o eliminado totalmente, pero además, desea reclamar de manera independiente algunos elementos del vector, el método de producción del factor IX, el vector generado mediante el método reclamado, las secuencias modificadas del factor IX y la célula huésped que expresa el vector recombinante. Si bien, toda la información anterior gira en torno a un mismo concepto común inventivo, se reclama la misma materia mediante una redacción distinta, lo que ocasiona confusión y dificultad para entender el capítulo. Es por esta razón, que la sugerencia es a estructurar el capítulo reivindicatorio de forma que se reclame el vector AAV que exprese el factor IX de una SEQ ID Nos específicas, sus elementos esenciales, la célula huésped para expresar el vector y el método para producir el vector AAV.

Argumentos respecto a la supuesta falta de novedad

El solicitante sostiene “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

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

invención deben ser retiradas.”

Se aclara que, el solicitante tiene razón en afirmar que el documento D1 no divulga de manera explícita la SEQ ID NO: 10, sin embargo, es muy probable que alguna de las modificaciones realizadas en el contenido de CpG descritas en la tabla 1 (Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271), permitan la obtención de secuencias de factor IX con diferente porcentaje de identidad, las cuales no fueron publicadas en el mismo. Sin embargo, la no divulgación de estos porcentajes de identidad en el documento D1, no es un aspecto relevante como para descartarlo, ya que divulga de manera explícita el objeto de la solicitud.

Argumentos respecto al examen de nivel inventivo

El solicitante argumenta que *“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.”*

Se aclara que, el documento D1 divulga el uso de plásmidos virales para la expresión del factor IX con un número reducido de dinucleótidos citosina-guanina (CpGs) (Pág. 269, resumen, Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tabla. 1). Es decir, que este documento es pertinente porque enseña de manera explícita la reducción y eliminación del contenido de CpG en plásmido en la misma proteína utilizada por el solicitante.

El solicitante sostiene *“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.”

Se aclara que, el solicitante tiene razón en afirmar que las SEQ ID Nos: 12, 26 y 4 de las reivindicaciones 33 y 57 no son divulgadas en los documentos D1 y D2. Sin embargo, estos documentos se consideran documentos pertinentes porque son del campo técnico y divulgan las características técnicas reclamadas por el solicitante. El documento D1 enseña el uso de plásmidos virales para la expresión del factor IX con un número reducido de dinucleótidos citosina-guanina (CpGs) (Pág. 269, resumen), mientras que, el documento D2 divulga vectores virales AAV, que contienen los elementos básicos reclamados por el solicitante, las secuencias de los vectores que codifican para el factor VIII, los cuales pueden ser utilizados en terapia génica de la hemofilia (Pág. 2, párr. [0012]). Es por esta razón, que se realizó un análisis de nivel inventivo y no de novedad, en el oficio 5809 del 04 de julio de 2019 del primer examen de patentabilidad y también se utilizaron en el examen actual numeral 4.1.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

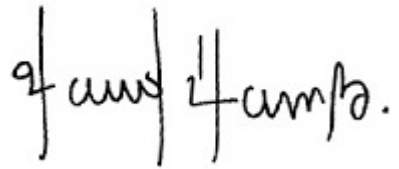


Oficio N° **692** de **22 de enero de 2020**

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo capítulo reivindicatorio deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0000134		Examen de patentabilidad							
		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2016/039075		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 23/06/2016							
Fecha de determinación estado de la técnica 23/06/2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante THE CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1-76
Palabras clave utilizadas	Factor IX, CpG , AAV vector, ITR, intron A, Factor IX, CpG, vector AAV, ITR, intron A
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 9/64, C12N 15/52, C07K 14/745, C12N 15/864, A61K 38/48, A61K 48/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AA AA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
Espacenet	US2014/0271550	18/09/2014	-	-	A
	Hodges, <i>Molecular Therapy</i>	19/01/2004	1- 32, 34-49 y 57 a 76	(Pág. 276. Col. der. párr. 4, pág. 271. Tabla. 1), Pág. 272, fig. 3, pág. 273, col. der. párr. 2),	Y
Patbase	US2002/0042383	11/04/2002	-	-	A
	US2015/0023924	22/01/2015	-	-	A
	WO2014/063753	01/05/2014	-	-	A
Lens	WO2014/064277	01/05/2014	-	-	A
	US 2013/0296534	07/11/2013	-	-	A
	US 2004/0087026	06/05/2004	-	-	A
	WO 2009/071679	11/06/2009	-	-	A
	US 2008/0153156	26/06/2008	-	-	
	US2003/0099618	29/05/2003	1- 76	(Pág. 4, párr. [0047]), (Pág. 15, párr. [0178]), (Pág. 13, párr. [0165], Pág. 15, párr. [0178]), (Figs. 3 y 7), (Pág. 12, ej. 1, párr. [0131], fig. 3), (Págs. 16, párr. [01780]), (Pág. 17, párr. [0189]), (Pág. 12, párrs. [0131-132]), (Pág. 4, párr. [0041]), (Pág. 9, párr. [0098]), (Pág. 16, párr. [0181], (Pág. 7, párr. [0076]), (Pág. 4, párr. [0043]), (Págs. 3 y 4, párr. [0040]. (Pág. 43, reiv. 13), (Pág. 43, reiv. 12), (Pág. 2, párr. [0041]), (Pág. 3, párr. [0054], ej. 1).	Y
	US2013/0296534	07/11/2013	50 a 56		Y
(1) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O			Hodgers, B.L, et al. (2004). Long-term Transgene Expression from Plasmid DNA Gene Therapy Vectors Is Negatively Affected by CpG Dinucleotides. <i>Molecular Therapy</i> .Vol 10 (N° 2). Pág. 269-278. Recuperado desde: https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S15250016(04)001558?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1525001604001558%3Fshowall%3Dtrue .		

Oficio N° 692 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0000134

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.	
Fecha del reporte de búsqueda: (06/12/2019)	
Examinador: Edilene Ramírez Vargas	