

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 6937

Ref. Expediente N° NC2018/0009120

Por la cual se otorga una Patente de Invención

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 29 de agosto de 2018, con el N° NC2018/0009120, por BIOVERATIV THERAPEUTICS INC., entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada “GENES DEL FACTOR VIII OPTIMIZADOS”, que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2017/015879 del 31 de enero de 2017.

SEGUNDO: Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 842 el 22 de octubre de 2018, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 738, notificado el 23 de enero de 2020, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2018/0009120 el 23 de junio de 2020, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 13 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

SEXTO: Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0009120 del 23 de junio de 2020, cumplen los requisitos indicados en el considerando anterior, toda vez que se refieren a un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido con actividad de FVIII, que difiere del estado de la técnica más cercano, WO2011005968, en que la secuencia de nucleótidos comprende los nucleótidos 58-2277 y 2320-4374 de la SEQ ID NO: 71. Adicionalmente, estas diferencias no se encuentran sugeridas en el estado de la técnica y, como consecuencia de ello, se evidencian los efectos de: (i) presentar un índice de adaptación de codón (CAI) de 83% que se considera un valor alto y, una frecuencia de codones óptimos (FOP) de 64, lo cual puede correlacionarse con una traducción de proteína más rápida (Págs. 162, Tabla 5), (ii) presentar una actividad relativa a los constructos optimizados ya conocidos (coFVIII-1) 1,9 veces mayor, que corresponde a un valor promedio de actividad FVIII en plasma de alrededor de 950 mU/mL a las 24 horas y de 100 mU/mL a las 72 horas

Resolución N° 6937

Ref. Expediente N° NC2018/0009120

(Fig. 6A, LV-coFVIII-6), (iii) generar un nivel de FVIII circulante de aproximadamente 2,5 IU/mL a los 21 días respecto al control LV-2116; particularmente, coFVIII-6 (SEQ ID NO: 71) produjo niveles de actividad en plasma de aproximadamente 4,6 IU/mL que son 100 veces más altos que los niveles plasmáticos observados en ratones a los que se les inyectó la molécula control (Fig. 7), (iv) incrementar la actividad de FVIII entre 30 a 100 veces con respecto a los constructos no optimizados, lo que evidencia que, la optimización de codones mejora la expresión de FVIII en una configuración de vector lentiviral con X-TEN (SEQ ID NO: 72) o sin X-TEN (SEQ ID NO: 71) con un valor relativo a las secuencias no optimizadas (LV-wtBDD-FVIII) de 107 (Figs. 12A y 12C y Pág. 168 Tabla 7), (v) no generar una respuesta de linfocitos T citotóxicos (CTL) contra las células hepáticas que expresan el FVIII optimizado, lo cual se confirmó mediante la detección de la transcripción del ARN de FVIII por hibridación *in situ* (Figs. 16C y 16D), (vi) generar una expresión a largo plazo y consistente evidenciada en el mantenimiento de la cascada de expresión del FVIII en células hepáticas, lo que sugiere su uso potencial para tratar pacientes pediátricos y adultos con Hemofilia A (Fig. 17) e (vii) incrementar el nivel de FVIII en caninos S3 a un valor de 79% y a un valor de 103% en los días 7 y 14 respectivamente; así mismo, incrementar el nivel de FVIII en caninos K4 a valor de 22% y a un valor de 25% en los días 6 y 14 respectivamente, lo cual confirma su uso potencial para el tratamiento de la hemofilia A (Fig. 18). Sumado a lo anterior, la materia reivindicada, es susceptible de aplicación industrial.

En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 13 cumplen los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial establecidos en la normatividad citada en precedencia y este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas la patente solicitada.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Otorgar patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

“GENES DEL FACTOR VIII OPTIMIZADOS”

Clasificación IPC: C12N 9/64.

Reivindicaciones: 1 a 13 incluidas en el radicado bajo el N° NC2018/0009120 del 23 de junio de 2020, de acuerdo con el anexo 1.

Titular: BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.

Domicilio: 225 SECOND AVENUE WALTHAM, MASSACHUSETTS 02451, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

Inventores: Tongyao LIU y Siyuan TAN.

Prioridades N°: 1/02/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/289,696.
18/10/2016, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/409,739.

Solicitud internacional N°: PCT/US2017/015879

Fecha: 31 de enero de 2017.

Vigente desde: 31 de enero de 2017

Hasta: 31 de enero de 2037.

Resolución N° **6937**

Ref. Expediente N° NC2018/0009120

ARTÍCULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y en las demás disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial, precisando que para mantener vigente la patente se deberá cancelar la tasa anual de mantenimiento, conforme lo dispone el artículo 80 de la referida norma comunitaria.

ARTÍCULO TERCERO: Notificar el contenido de la presente resolución a BIOVERATIV THERAPEUTICS INC., advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 de febrero de 2021



ANEXO 1

REIVINDICACIONES CONCEDIDAS

1. Un ácido nucleico aislado que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido con actividad de FVIII, en donde la secuencia de nucleótidos comprende los nucleótidos 58-2277 y 2320-4374 de la SEQ ID NO: 71.

2. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 1, donde la secuencia de nucleótidos comprende además una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido señal, donde la secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido señal que comprende:

- (i) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 1;
- (ii) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 2;
- (iii) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 3;
- (iv) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 4;
- (v) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 5;
- (vi) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 6;
- (vii) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 70;

(viii) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 71; o

(ix) los nucleótidos 1 a 57 de la SEQ ID NO: 68.

3. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 2, donde la molécula de ácido nucleico comprende una o más propiedades que se seleccionan del grupo que consiste en:

- (a) el índice de adaptación de codones humanos de la molécula de ácido nucleico o una parte de esta se incrementa con respecto a la SEQ ID NO: 16;
- (b) la frecuencia de codones óptimos de la secuencia de nucleótidos o una parte de esta se incrementa con respecto a la SEQ ID NO: 16;
- (c) la secuencia de nucleótidos o una parte de esta contiene un porcentaje de nucleótidos de G/C más alto en comparación con el porcentaje de nucleótido de G/C en la SEQ ID NO: 16;
- (d) el uso de codones sinónimos relativos de la secuencia de nucleótidos o una parte de esta se incrementa con respecto a la SEQ ID NO: 16;
- (e) la cantidad eficaz de codones de la secuencia de nucleótidos o una parte de esta se reduce con respecto a la SEQ ID NO: 16;
- (f) la secuencia de nucleótidos contiene menos secuencias MARS/ARS (SEQ ID NO: 21 y 22) con respecto a la SEQ ID NO: 16;



Resolución N° 6937

Ref. Expediente N° NC2018/0009120

(g) la secuencia de nucleótidos contiene menos elementos desestabilizantes (SEQ ID NO: 23 y 24) con respecto a la SEQ ID NO: 16; y

(h) cualquier combinación de ellos.

4. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende una secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica una secuencia de aminoácidos heteróloga.

5. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 4, donde la secuencia de aminoácidos heteróloga es una región constante de inmunoglobulina o una parte de esta, XTEN, transferrina, albúmina o una secuencia PAS.

6. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 5, en donde la secuencia de nucleótidos comprende la SEQ ID NO: 72.

7. La molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 5 o 6, donde la secuencia de aminoácidos heteróloga está unida al extremo N o extremo C de la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos o está insertada entre dos aminoácidos en la secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de nucleótidos en uno o más sitios de inserción, preferiblemente en donde el sitio de inserción está inmediatamente aguas abajo del aminoácido 745.

8. La molécula de ácido nucleico aislada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el polipéptido del FVIII es un FVIII de longitud completa o un FVIII con dominio B eliminado.

9. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

10. El vector de la reivindicación 9, donde el vector es un vector lentiviral.

11. Una célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o el vector de la reivindicación 9 o 10.

12. Un polipéptido FVIII producido por la célula hospedadora de la reivindicación 11.

13. Un método para producir un polipéptido con actividad de FVIII que comprende: cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 11 en condiciones en las cuales se produce un polipéptido con actividad de FVIII, y recuperar el polipéptido con actividad de FVIII.

