

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

Señor
BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “**GENES DEL FACTOR VIII OPTIMIZADOS**”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/015879

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 31 de enero de 2017.

PRIORIDADES: US 62/289,696 01 de febrero de 2016.

US 62/409,739 18 de octubre 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 16 de julio de 2021, bajo el número NC2021/0009351, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Presentación de solicitud Fraccionaria (Art. 36 Decisión 486)

Esta solicitud se aceptó como una divisional de la solicitud parental NC2018/0009120, porque cumple con los requisitos establecidos en el artículo 36 de la Decisión 486 de 2000 y el Título X de la Circular Única.

3. 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 15 del radicado N° NC2021/0009351 del 16 de julio de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar secuencias de FVIII que se expresen eficazmente en los sistemas heterólogos.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona moléculas de ácido nucleico optimizadas con codones que codifican un polipéptido con actividad de FVIII.

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° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

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.

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0004166 el 06 de abril de 2021, tituló la invención como: “GENES DEL FACTOR VIII OPTIMIZADOS”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “MOLECULAS DE ÁCIDO NUCLEICO OPTIMIZADAS QUE CODIFICAN GENES DEL FACTOR FVIII”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido de factor VIII (FVIII) o un péptido señal, en donde su estructura completa o sus fragmentos estructurales se refieren mediante las expresiones: *“comprende (...) al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 %”* o *“comprende al menos 85% de identidad de secuencia (...)”* con respecto a secuencias de referencia; no obstante, la descripción de estructuras por medio de porcentajes de identidad es imprecisa e impide establecer con exactitud las variantes contempladas, siendo que, la solicitud no ha explorado todas las posibles variantes con entre un 60% a un 99% de identidad con respecto a las estructuras de referencia suministradas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las estructuras exploradas en la solicitud, esto se logra eliminando la referencia a porcentajes de identidad y caracterizando las variantes estructurales por sus secuencias completas, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones 1 y 2 no son claras porque incluyen los términos *“al menos”* y/o *“aproximadamente”* que son no limitativos e impiden establecer con precisión las características estructurales de la molécula reclamada. Se sugiere al solicitante sustituirlos por términos precisos o rangos concretos.
- La reivindicación 1 no es clara porque, su parte (b) refiere cuatro opciones estructurales, pero la cuarta opción presenta un error de numeración porque se presenta como *“(v)”*. Se sugiere hacer las correcciones pertinentes.
- La reivindicación 5 no es clara porque, se refiere a la molécula de ácido nucleico de las reivindicaciones 1 a 4 pero, no suministra características técnicas esenciales relativas a la misma sino que, pretende caracterizarla mediante las expresiones: *“el índice de adaptación de codones humanos de la molécula de ácido nucleico o una parte de esta se incrementa con respecto (...) la frecuencia de codones óptimos de la secuencia de nucleótidos o una parte de esta se incrementa con respecto (...) la secuencia de nucleótidos o una parte de esta contiene un porcentaje de nucleótidos de G/C más alto en comparación con (...) el uso de codones sinónimos relativos de la secuencia de nucleótidos o una parte de esta se incrementa (...) la cantidad eficaz de codones de la secuencia de nucleótidos o una parte de esta se reduce (...) la secuencia de nucleótidos contiene menos secuencias MARS/ARS (...) la secuencia de nucleótidos contiene menos elementos desestabilizantes (...)”* que corresponden a resultados a alcanzar que no definen dicha molécula puesto que, contemplan cualquier alternativa presente o futura que llegue a dicho fin. Lo anterior, teniendo en cuenta que, las reivindicaciones 1 a 4 tampoco caracterizan mediante opciones estructurales



Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

precisas la molécula de ácido nucleico. Se sugiere al solicitante caracterizar de manera precisa la estructura de la molécula de ácido nucleico de manera que se pueda establecer la estructura exacta para cada una de sus opciones.

- La reivindicación 9 no es clara porque, se refiere a sitios de inserción de una secuencia heteróloga mediante la referencia a la “Tabla 3” que es un elemento de la descripción. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes y no deben referir elementos de la descripción y de los dibujos, por lo que, deben suministrarse las secuencias de los posibles sitios de inserción en la reivindicación.
- La reivindicación 14 no es clara porque, se refiere a un polipéptido FVIII, caracterizado mediante la expresión: “*producido por la célula hospedadora de la reivindicación 13*” que no define su estructura y pretende definirlo con referencia al sistema de expresión empleado y no mediante sus características técnicas esenciales. Se recuerda al solicitante que un polipéptido debe ser caracterizado mediante su secuencia completa de aminoácidos y no mediante la referencia a su sistema de producción.

4.3. Descripción (Art. 28 Decisión 486 literal (e))

La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla) porque, reclama una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido de factor VIII (FVIII) o un péptido señal, cuya estructura completa o sus fragmentos estructurales comprenden: “al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 %” (...)” de identidad de secuencia con respecto a secuencias de referencia; sin embargo, la solicitud no ha explorado todas las posibles variantes estructurales comprendidas en el alcance de la reivindicación. Lo anterior porque, únicamente se evidencian pruebas técnicas para: ocho moléculas de ADN que codifican variantes de FVII BDD optimizadas en su uso codónico denominadas SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 70, 71 y 62 (Fig. 1A – H), para ocho variantes de tres clases de acuerdo con la distribución del índice de adaptación codónica (CAI) a lo largo de la región de codificación denominadas coFVIII-3, coFVIII-4, coFVIII-5, coFVIII-6, coFVIII-52, coFVIII-62, coFVIII-25 y coFVIII-26 (Fig. 2C- H) y para variantes que comprenden la inserción de una secuencia de codificación XTEN (SEQ ID NO: 18) en el nucleótido 1193 o después de los primeros 764 aminoácidos del polipéptido codificado de coFVIII-52 (SEQ ID NO: 19) (Fig. 8A).

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 01 de febrero de 2016 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
D1	WO2011005968	“Codon-optimized factor VIII variants and synthetic liver-specific promoter”	13 de enero de 2011
D2	WO2014127215	“Optimized factor viii gene”	21 de agosto de 2014

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

El documento D1¹ divulga secuencias optimizadas en uso codónico que codifican el factor ocho (VIII) de coagulación humano y promotores que pueden ser incorporados en vectores tales como, rAAV para la introducción del factor FVIII y/o diferentes factores de coagulación y transgenes (Pág. 1, Resumen).

El documento D2² divulga secuencias para el factor FVIII optimizadas, vectores y células huésped que comprenden secuencias optimizadas del factor FVIII, así como, los métodos para obtener tales polipéptidos (Pág. 1, Resumen).

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

6.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos la cual comprende una primera secuencia de ácido nucleico que codifica una parte de extremo N de un polipéptido del factor VIII (FVIII) y una segunda secuencia de ácido nucleico que codifica una parte de extremo C de un polipéptido del FVIII (...)” (Radicado N° NC2021/0009351 del 16 de julio de 2021).

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

Características esenciales	D1
Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos la cual comprende	Una molécula de ácido nucleico optimizada en codones que codifica un polipéptido de factor FVIII que comprende (Pág. 8, líneas 22 a 25)
a) una primera secuencia de ácido nucleico que codifica una parte de extremo N de un polipéptido del factor VIII (FVIII) y comprende: (ii) al menos 85 % de identidad de secuencia con respecto a los nucleótidos 58-2277 de la SEQ ID NO: 4;	La SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al menos 75% de homología con dicha secuencia de nucleótidos (Pág. 8, Líneas 15 a 25)
(b) una segunda secuencia de nucleótidos que codifica una parte de extremo C de un polipéptido del FVIII y comprende: (ii) al menos 60% de identidad de secuencia con respecto a los nucleótidos 2320-4374 de la SEQ ID NO: 4; donde la parte de extremo N y la parte de extremo C juntas tienen una actividad polipeptídica de FVIII.	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la molécula de ácido nucleico aislada de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1 que enseña, una molécula de ácido nucleico optimizada en codones que codifica un polipéptido de factor FVIII que comprende, la SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al menos 75% de homología con dicha secuencia de nucleótidos (Pág. 8, Líneas 15 a 25). Los residuos 58 a 2277 de la SEQ ID NO: 5 del documento D1 tienen una identidad del 85.36% con los residuos 58 a 2277 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1; en tanto que, los residuos 2320 a 4374 de la SEQ ID NO: 5 son 90,41% idénticos a los residuos 2320 a 4374 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_4_58-2277	gccactcgccgtactaccttggagccgtggagctttcatgggactacatgcagagcgac	60
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	gccacccggcggtactacctgggcgccgtggagctgtcctgggactacatgcagagcgac	60

SEQ_ID_NO_4_58-2277	ctgggcgaactccccgtggatgccagattcccccccgctgccaaagtccttcccccttt	120

¹<https://patents.google.com/patent/WO2011005968A1/en?q=WO2011%2f005968>
²<https://patents.google.com/patent/WO2014127215A1/en?q=WO2014127215>

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

WO_2011_005968_A1_5_58-2277	accgacgtgcggccctgtacagcaggcggtgcccaaggcggtgaagcacctgaaggac *****. ** *. : **** ***** ***** ***** *	1500
SEQ_ID_NO_4_58-2277	ttccctatcctgccggcgaaatcttcaagtataagtgaccgtcacctggaggacggg	1560
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	ttcccatcctgccggcgagatcttcaagtacaagtgaccgtgacctggaggacggc ***** ***** *	1560
SEQ_ID_NO_4_58-2277	cccaccaagagcgatcctaggtgtctgactcgggtactactccagcttcgtgaacatgaa	1620
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	cccaccaagagcgaccccgatgcctgacccgggtactacagcagcttcgtgaacatgaa ***** ** *	1620
SEQ_ID_NO_4_58-2277	cgggacctggcatcgggactcattggaccgctgctgatctgctacaaagagtcggtggat	1680
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	cgggacctggcctcgggctgatcgaccctctgctgatctgctacaaagaaagcgtggac *****. ** *. *	1680
SEQ_ID_NO_4_58-2277	caacgcggcaaccagatcatgtccgacaagcgcaacgtgatcctgttctcgtgtttgat	1740
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	cagcggggcaaccagatcatgagcgacaagcggaacgtgatcctgttcagcgtgttcgat *.* *****. ***** ***** ***** *	1740
SEQ_ID_NO_4_58-2277	gaaaacagatcctgtgtactgaccgagaacatccagaggttctgcccaacctgctggg	1800
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	gagaaccggtcctgtatctgaccgagaacatccagcgggttctgcccaacctgccggc *.*.*.*.***** ***** ***** ***** *	1800
SEQ_ID_NO_4_58-2277	gtgcagctggaggaccccgagtccaggccagcaacatcatgcacagcatcaatggctac	1860
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	gtgcagctggaagatcccaggtccaggccagcaacatcatgcactccatcaatggctac *****. ** ***** *	1860
SEQ_ID_NO_4_58-2277	gtgttcgacagcctgcagctgagcgtgtgcctgcacgaggtggcctactggtacatcctg	1920
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	gtgttcgactctctgcagctctccgtgtgtctgcacgaggtggcctactggtacatcctg *****. *****. ***** ***** ***** ***** *	1920
SEQ_ID_NO_4_58-2277	agcatcggcgcccagaccgacttctgagcgtgttcttctctggctacaccttcaagcac	1980
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	agcatcggcgcccagaccgacttctgagcgtgttcttccagcggctacaccttcaagcac ***** ***** *	1980
SEQ_ID_NO_4_58-2277	aagatggtgtatgaggacacctgaccctgttcccttccagcggggagactgtcttcacg	2040
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	aagatggtgtacgaggacacctgaccctgttcccttccagcggcgagacagtgttcacg ***** ***** *	2040
SEQ_ID_NO_4_58-2277	agcatggagaacctggcctgtggatcctgggctgccacaacagcgacttcaggaacagg	2100
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	agcatggaaaaccccgctgtggatctgggctgccacaacagcgacttcgggaaccgg *****. ***** ***** ***** ***** *	2100
SEQ_ID_NO_4_58-2277	ggcatgactgccttctgaaagtctccagctgtgacaagaacaccggggactactacgag	2160
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	ggcatgaccgcctcgtgaaggtgtccagctgcgacaagaacaccggcgactactacgag ***** ***** *	2160
SEQ_ID_NO_4_58-2277	gacagctacgaggacatcagcgccctacctgctgagcaagaacaatgccatcgagcccagg	2220
WO_2011_005968_A1_5_58-2277	gacagctacgaggatcagcgccctacctgctgtccaagaacaacgccatcgaaccccg ***** ***** *	2220

Alineamiento N° 1: Entre los residuos 58 a 2277 de la SEQ ID NO: 5 del documento D1 y los residuos 58 a 2277 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud.

CLUSTAL 0(1.2.4) multiple sequence alignment

SEQ_ID_NO_4_2320-4374	gagatcaccaggaccacctgcagctgaccaggaggagatcgactatgatgacaccatc	60
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	gagatcaccgggacaacctgcagctcgaccagggaagagatcgattacgacgacaccatc *****. ****. ***** ***** ***** *	60
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	agcgtggagatgaagaaggaggacttcgacatctacgacgaggacgagaaccagagcccc	120
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	agcgtggagatgaagaaggagatttcgatatctacgacgaggacgagaaccagagcccc ***** ***** *	120
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	aggagcttcagaagaagaccaggcactacttattgctgctgtggagaggctgtgggac	180
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	agaagcttcagaaagaaacccggcactacttattgcccgctggagaggctgtgggac *.* *****. ***. ***** ***** *	180
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	tatggcatgtccagcagcccccattgctgaggaacagggccagctctggcagcgtgcc	240
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tacggcatgagttctagccccacgtgctgcggaaccgggccagagcggcagcgtgcc * * * * * : ***** ***** ***** ***** *	240
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	cagttcaagaagtctgtgttccaggagttcacgcagcgagcttcacccagccctgtac	300
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	cagttcaagaagtgtgtgttccaggaattcacagacggcagcttcacccagcctctgtat ***** ***** *	300
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	agaggggagctgaacgagcacctgggctgctgggcccctacatcagggccgaggtggag	360
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	agagcgagctgaacgagcacctgggctgctgggcccctacatcagggccgaagtggag ***** ***** *	360
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	gacaacatcatggtgaccttcaggaaccaggccagcagccctacagcttctacagcagc	420
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	gacaacatcatggtgaccttcgggaatcaggccagcagccctactccttctacagcagc ***** ***** ***** ***** *	420
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	ctgatcagctacgaggaggaccagaggcaggggctgagcccaggaagaactttgtgaag	480
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	ctgatcagctacgaagaggaccagcggcagggcgccgaacccgggaagaacttcgtgaag ***** ***** *	480
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	cccaatgaaaccaagacctacttctggaaggtgcagcaccacatggccccaccaaggac	540

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	cccaacgaaaccaagacctaacttcttgaaagtgcagcaccacatggccccaccaaggac *****	540
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	gagttcgactgcaaggcctgggctacttctctgacgtggacgtggagaaggacgtgcac	600
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	gagttcgactgcaaggcctgggctacttgcagcgacgtggatctggaaaaggacgtgcac *****	600
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	tctggcctgattggccccctgctgggtgtgccacacaacccctgaaccctgcccattggc	660
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tctggactgattggccactcctggctgtgccactaacacctcaaccctgcccacggc *****	660
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	aggcaggtgactgtgcaggagttcgccctgttcttcaccatcttcgatgaaaccaagagc	720
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	cgcagggtgaccgtgcaggaattcgccctgttcttcaccatcttcgacgagacaaagtcc ,* *****	720
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	tggctacttactgagaacatggagaggaactgcagggccccctgcaacatccagatggag	780
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tggctacttaccgagaatatggaacggaactgcagagccccctgcaacatccagatggaa *****	780
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	gacccccacttcaaggagaactacaggttccatgccatcaatggctacatcatggacacc	840
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	gatctaccttcaaagagaactacgggttccacgccatcaacggctacatcatggacacc ** *	840
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	ctgcctggcctgggtcatggcccaggaccagagatcaggtgggtatctgctgagcatgggc	900
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	ctgcctggcctgggtcatggcccaggaccagagaatccgggtgggtatctgctgcatgggc *****	900
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	agcaacgagaaacatccacagcatccacttctctggccacgtgttactgtgaggaagaag	960
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	agcaacgagaaatccacagcatccacttgcagcgccacgtgttcaccgtgcggaagaaa *****	960
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	gaggagtacaagatggccctgtacaacctgtaccctgggtgttcgaaaccgtggagatg	1020
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	gaagagtacaagatggccctgtacaacctgtaccctgggtgttcgagacagtggagatg ** *	1020
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	ctgccagcaagggccatctggagggtggagtgcctgattggggagcacctgcacgcc	1080
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	ctgccagcaagggccatctggagggtggagtgtctgatcggcgagcacctgcacgct *****	1080
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	ggcatgagcacctgttctctgggtgtacagcaacaagtgccagacccccctgggcatggcc	1140
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	ggcatgagcacctgttctctgggtgtacagcaacaagtgccagacccccctgggcatggcc *****	1140
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	tctggccacatcagggacttccagatcactgcctctggccagtagcggcagtgggcccc	1200
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tctggccacatcagggacttccagatcaccgcctccggccagtagcggcagtgggcccc *****	1200
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	aagctggccagggtgcactactccggaagcatcaatgcctggagcaccaggagcccttc	1260
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	aagctggccagactgcactacagcggcagcatcaacgcctgggtccaccaagagcccttc *****	1260
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	agctggatcaaaagtggacctgctggccccatgatcatccacggcatcaagaccagggg	1320
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	agctggatcaaaagtggacctgctggccccatgatcatccacggcatcaagaccagggc *****	1320
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	gccaggcagaagtttctccagcctgtacatcagccagttcatcatcatgtacagcctggac	1380
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	gccaggcagaagttcagcagcctgtacatcagccagttcatcatcatgtacagcctggac *****	1380
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	ggcaagaagtggcagacctaaggggcaacagcaccggcaccctgatgggtgttcttcggc	1440
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	ggcaagaagtggcagacctaaggggcaacagcaccggcaccctgatgggtgttcttcggc *****	1440
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	aacgtggacagcagcggcatcaagcacaacatcttcaaccccccatcatcgccagatac	1500
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	aatgtggacagcagcggcatcaagcacaacatcttcaaccccccatcatcgccggtag ** *****	1500
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	atcaggctgcacccccaccactacagcatcaggagcaccctgaggatggagctgatgggc	1560
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	atcggctgcacccccaccactacagcattagatccacactgagaatggaactgatgggc ** *	1560
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	tgtgacctgaacagctgcagcatgcccctgggcatggagagcaaggccatctctgacgcc	1620
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tgcgacctgaactcctgcagcatgcctctgggcatggaagcaaggccatcagcgacgcc ** *****	1620
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	cagatcactgcctccagctacttcaccaacatgtttgccacctggagccccagcaaggcc	1680
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	cagatcacagcagcagctacttcaccaacatgttcgccacctgggtccccctcaaggcc *****	1680
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	aggctgcacctgcagggcaggagcaatgcctggaggccccaggtcaacaaccccaaggag	1740
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	aggctgcacctgcagggcaggagcaatgcctggaggccccaggtcaacaaccccaaggaa *****	1740
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	tggctgcaggtggacttcagaagaccatgaagggtgactggggtgaccacccagggggtg	1800
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tggctgcaggtggacttcagaaacatgaagggtgaccggctgaccacccagggcgtg *****	1800
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	aagagcctgctgaccagcatgtacgtgaaggagttcctgatctccagcagccaggacggc	1860
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	aaagcctgctgaccagcatgtacgtgaaggagtttctgatcagcagctctcaggatggc ** *	1860
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	caccagtggaccctgttcttcagaatggcaagggtgaagggttccagggaaccaggac	1920

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	caccagtgaccctgttctttcagaacggcaaggtgaaagtgttccagggcaaccaggac *****	1920
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	agcttcacccctgtggtaacacgctggacccccctgctgaccagatacctgaggatc	1980
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	tccttcacccctgtggtaactcctggacccccctgctgaccgctacctgagaatc : *****	1980
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	cacccccagagctgggtgcaccagatcgccctgaggatggaggtgctgggctgtgaggcc	2040
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	cacccccagtccttgggtgcaccagatcgccctcaggatggaagtcctgggatgtgaggcc *****	2040
SEQ_ID_NO_4_2320-4374	caggacctgtactga---	2055
WO_2011_005968_A1_5_2320-4374	caggatcgtactgatga	2058

Alineamiento N° 2: Entre los residuos 2320 a 4374 de la SEQ ID NO: 5 del documento D1 y los residuos 2320 a 4374 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud.

Adicionalmente, la SEQ ID NO: 5 del documento D1 tiene: una identidad del 91.08% con la SEQ ID NO: 2 de la solicitud, una identidad 82, 51% con la SEQ ID NO: 6 de la solicitud, una identidad del 82.62% con la SEQ ID NO. 70 de la solicitud, una identidad del 82.85% con la SEQ ID NO: 5 de la solicitud, una identidad de 82,62% con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y una identidad del 92.57% con la SEQ ID NO. 3 de la solicitud como se evidencia en la Tabla 2.

El documento D1 también, se refiere a: un vector que comprende, una molécula de ácido nucleico, una célula huésped que comprende el vector y a la glicoproteína expresada por dicha célula huésped (Pág. 57, Reivs. 7 a 9).

Tabla 2: Matriz de porcentajes de identidad del Alineamiento entre la SEQ ID NO: 5 (WO_2011_005968_A1_5) del documento D1 y las SEQ ID NO: 1 a 6 y 70 de la solicitud.

#									
# Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1									
#									
#									
1: SEQ_ID_NO_4	100.00	87.65	87.91	82.51	82.62	82.85	82.62	92.57	
2: WO_2011_005968_A1_5	87.65	100.00	91.08	86.56	83.52	86.76	83.52	87.54	
3: SEQ_ID_NO_2	87.91	91.08	100.00	86.76	82.51	86.19	82.51	88.39	
4: SEQ_ID_NO_6	82.51	86.56	86.76	100.00	83.63	90.79	83.63	82.56	
5: SEQ_ID_NO_70	82.62	83.52	82.51	83.63	100.00	92.84	100.00	90.05	
6: SEQ_ID_NO_5	82.85	86.76	86.19	90.79	92.84	100.00	92.84	82.90	
7: SEQ_ID_NO_1	82.62	83.52	82.51	83.63	100.00	92.84	100.00	90.05	
8: SEQ_ID_NO_3	92.57	87.54	88.39	82.56	90.05	82.90	90.05	100.00	

Las reivindicaciones dependientes 5 y 11 a 14 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 2 consiste en: “Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido con actividad de FVIII, donde la secuencia de nucleótidos comprende: (...)” (Radicado N° NC2021/0009351 del 16 de julio de 2021).

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

Características esenciales	D1	D2
Una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido con actividad de FVIII, donde la secuencia de nucleótidos comprende:	Una molécula de ácido nucleico optimizada en codones que codifica un polipéptido de factor FVIII que comprende (Pág. 8, líneas 22 a 25)	Métodos para incrementar la expresión de un polipéptido con actividad FVIII y métodos para producir proteínas recombinantes FVIII a partir de moléculas de ácidos nucleicos optimizadas (Pág. 67, Párr. [0224]), estos polinucleótidos optimizados se pueden producir
al menos aproximadamente 91 %, de identidad de secuencia con	La SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al	

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

respecto a los nucleótidos 58-2277 y 2320-4374 de la SEQ ID NO: 4.	menos 75% de homología con dicha secuencia de nucleótidos (Pág. 8, Líneas 15 a 25)	siguiendo diversas metodologías o empleando diversos softwares como por ejemplo GENSCRIPT, GENEART o GENOPTIMIZER y ajustando el sesgo codonico al índice de adaptación codónica humana (Pág. 86, Ejs. 1 y 2).
--	--	--

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2 porque divulga, una molécula de ácido nucleico optimizada en codones que codifica un polipéptido de factor FVIII que comprende, la SEQ ID NO: 5 o una secuencia que tiene al menos 75% de homología con dicha secuencia de nucleótidos (Pág. 8, Líneas 15 a 25). Los residuos 58 a 2277 de la SEQ ID NO: 5 del documento D1 tienen una identidad del 85.36% con los residuos 58 a 2277 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1; en tanto que, los residuos 2320 a 4374 de la SEQ ID NO: 5 son 90,41% idénticos a los residuos 2320 a 4374 de la SEQ ID NO: 4 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 2.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y la molécula de ácido nucleico divulgada en el documento D1 consiste en que, la molécula de la solicitud comprende al menos aproximadamente 91 %, de identidad de secuencia con respecto a los nucleótidos 58-2277 de la SEQ ID NO: 4.

No se evidencia un efecto técnico asociado a cualquier molécula de acido nucleico con aproximadamente 91% de identidad con respecto a la secuencia codificante del extremo N terminal de la SEQ ID NO. 4 porque, el termino aproximadamente no es limitativo e impide determinar con precisión el valor del porcentaje de identidad contemplado. Lo anterior, aunado a que, la solicitud no ha explorado todo el espectro de posibles moléculas de acido nucleico con aproximadamente 91% de identidad con la SEQ ID NO: 4 (o con porcentajes de identidad de entre el 89% al 99% con cualquiera de las otras secuencias de referencia suministradas en la reivindicación). Vale la pena aclarar que las pruebas técnicas adjuntas, únicamente se refieren a la evaluación de ocho moléculas de ADN que codifican variantes de FVIII BDD optimizadas en su uso codónico denominadas SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 70, 71 y 62 (Fig. 1A – H), ocho variantes de tres clases de acuerdo con la distribución del índice de adaptación codonica (CAI) a lo largo de la región de codificación denominadas coFVIII-3, coFVIII-4, coFVIII-5, coFVIII-6, coFVIII-52, coFVIII-62, coFVIII-25 y coFVIII-26 (Fig. 2C- H) y variantes que comprenden la inserción de una secuencia de codificación XTEN (SEQ ID NO: 18) en el nucleótido 1193 o después de los primeros 764 aminoácidos del polipéptido codificado de coFVIII-52 (SEQ ID NO: 19) (Fig. 8A).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la molécula de ácido nucleico conocida en D1 con el fin de obtener una molécula alternativa?

Sin embargo, métodos para incrementar la expresión de un polipéptido con actividad FVIII que comprenden, cultivar células huésped bajo condiciones apropiadas que permitan la producción del FVIII cuya expresión se incrementa con relación a la expresión en otra célula que comprende una secuencia de referencia SEQ ID NO: 3 (no optimizada) (Pág. 67, Párr. [0222]), ya habían sido divulgados en el documento D2 que describe, los métodos para producir proteínas recombinantes FVIII a partir de moléculas de ácidos nucleicos optimizadas (Pág. 67, Párr. [0224]), estos polinucleótidos optimizados se pueden producir siguiendo diversas metodologías o empleando diversos software como

Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

por ejemplo GENSCRIPT, GENEART o GENOPTIMIZER y ajustando el sesgo codonico al índice de adaptación codónica humana (Pág. 86, Ejs. 1 y 2).

El documento D2 señala que, la optimización codónica mejora la expresión de FVIII en ratones HemA (Pág. 89, Ej. 4) ya que, incrementa en alrededor de tres veces la actividad FVIII BDD (Pág. 89, Párr. [0311]) y, menciona que, la secuencia de polinucleótidos de la invención puede codificar para una secuencia señal que le permite a la proteína ser secretada, dicha secuencia puede corresponder a la secuencia nativa de la proteína FVIII, la secuencia señal del factor FIX, la secuencia señal de la cadena liviana IgK entre otras (Pág. 68, Párr. [0225]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, aplicaría los métodos de optimización del uso codónico del documento D2, para optimizar secuencias de nucleótidos codificantes del factor FVIII como las del documento D1 y, llegaría así, al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que, la molécula de la invención comprende una secuencia de nucleótidos heteróloga que codifica una secuencia de aminoácidos que puede incrementar la vida media, tal como una secuencia XTEN, dicha secuencia puede estar inserta dentro de dos aminoácidos o puede encontrarse en alguno de los extremos amino o carboxilo terminal (Pág. 4, Párr. [0015]) e incluye las SEQ ID NO: 1 y 2 que son versiones optimizadas de la SEQ ID NO: 3 que codifica una factor FVII que carece de dominio B (Pág. 25, Párr. [0096]).

Las reivindicaciones dependientes 3, 4, 6 a 10 y 15 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. 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	WO2011005968	1, 5 y 11 a 14	Novedad
		2 a 4, 6 a 10 y 15	Nivel Inventivo
D2	WO2014127215	2 a 4, 6 a 10 y 15	Nivel inventivo

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.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Oficio N° **18152** de **23 de noviembre de 2021**

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 18152 de 23 de noviembre de 2021

Ref. Expediente N° NC2021/0008259

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2021/0008259		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2017/015879		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 31 de enero de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 01/02/2016				Prioridad X		Presentación			
Solicitante BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.									
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 a 15					
Palabras clave utilizadas				FACTOR FVIII, OPTIMIZED SEQUENCE, CODON INDEX					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 9/64					
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/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica			Categoría del documento citado ⁽²⁾		
SIPI	CO NC2018/0005377	23/05/2018	-	-			A		
	CO NC2018/0005380	23/05/2018	-	-					
	CO NC2020/0009615	23/05/2018	-	-					
ISA (EPO)	WO 2011/005968	13/01/2011	SEQ ID NO: 1-6 y 70 1, 5 y 11 a 14	SEQ ID NO: 5 (85%-91%) (Pág. 8, Líneas 15 a 25), (Pág. 57, Reivs. 7 a 9).			X Y		
	WO 2014/127215	21/08/2014	2 a 4, 6 a 10 y 15	(Pág. 67, Párr. [0222]), (Pág. 67, Párr. [0224]), (Pág. 86, Ejs. 1 y 2), (Pág. 89, Ej. 4), (Pág. 89, Párr. [0311]), (Pág. 68, Párr. [0225])			Y		
	WO 2016/004113	07/01/2016	-	-			A		
Patbase	US2010284971A	11/11/2010	-	-			A		
	US2013024960A	124/01/2013	-	-					
	WO15148454A1	01/10/2015	-	-					
PatentLens	WO 2013/093760	26/06/2013	SEQ ID NO: 71	SEQ ID 48 (83.8%)			A		
	WO 2015/106052	15/06/2015	SEQ ID NO: 72	SEQ ID 158 (77,7%)					
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		N/A							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O 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: 04/10/2021									
Examinador: PAULA ANDREA MORENO GONZALEZ									