

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-**BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para “**MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO OPTIMIZADAS QUE CODIFICAN GENES DEL FACTOR FVIII**”.-Clase **C12N 9/64**.-Expediente número **NC2021/0008259**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 24 de noviembre del 2021 y a mi solicitud de plazo del 14 de febrero del 2022.

2. Así, y con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **18152** en relación la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción, la novedad y el nivel inventivo de la presente invención, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales, no sólo se superan completamente dichas objeciones, sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. TÍTULO

En primer lugar, la examinadora asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y el capítulo reivindicatorio.

En relación con esta objeción y siguiendo la sugerencia de la examinadora, me permito señalar que el título de la solicitud se ha modificado como se muestra a continuación:

**“MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO OPTIMIZADAS QUE CODIFICAN GENES
DEL FACTOR FVIII”**

De este modo, el título actual refleja de manera adecuada la materia reclamada por la presente solicitud, por lo que amablemente solicito que se retire la objeción en este aspecto.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. Modificación del capítulo reivindicatorio

En primer lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado** que reemplaza el actualmente presentado, con el fin de superar las objeciones planteadas por el examinador en el Concepto Técnico. Dichas modificaciones se definen a continuación:

- Se eliminaron los porcentajes de identidad de las **reivindicaciones 3 y 4** actualmente presentadas.
- En el literal *f* de la **reivindicación 5** actualmente presentada se reemplazaron las referencias a las SEC ID NO:21 y 22 con las características de estas secuencias (menos regiones de unión a la matriz nuclear/secuencias de replicación autónoma) respecto a la SEC ID No: 16. Similarmente, el literal *g* de la misma reivindicación se retiraron las referencias a las secuencias SEC ID No: 23 y 24.
- Se reemplazó en la **reivindicación 9** actualmente presentada la referencia a la tabla 3 por la frase "*preferiblemente en donde el sitio de inserción está inmediatamente corriente abajo del aminoácido 745 de la FVIII humana*", lo cual encuentra sustento en dicha tabla 3.

Adicionalmente, las reivindicaciones 1 y 2 actualmente presentadas fueron **eliminadas**. En este sentido, la numeración y las dependencias del capítulo reivindicatorio se ajustaron acordemente.

En este orden de ideas, el capítulo reivindicatorio modificado queda conformado por **13 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a secuencias del factor FVIII optimizadas que codifican genes del factor FVIII, y que cuentan con pleno sustento en la descripción.

De acuerdo con lo anterior, me permito manifestar a ese Despacho que la anterior modificación **no amplía** de ninguna manera el alcance de la invención tal como fue presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2. Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio

Ahora, y con respecto a la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio estudiado, la examinadora realiza las siguientes observaciones:

- "*Las reivindicaciones 1 a 4 no son claras (...) 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."

Con respecto a esta objeción, por favor note que las reivindicaciones 1 y 2 fueron eliminadas, y que las reivindicaciones 3 y 4 fueron modificadas de forma que ya no hacen referencia a porcentajes de identidad. En este sentido, la citada objeción ha sido completamente superada.

- *"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"*
- *"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"*

Por favor note que, como es indicó previamente, las reivindicaciones 1 y 2 fueron eliminadas, por lo que amablemente solicito que estas objeciones sean retiradas.

- *"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."*

Con respecto a esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión de la examinadora. Para empezar, la reivindicación 5 es dependiente de la reivindicación 2, en la cual se definen los polinucleótidos en términos de su secuencia de ácidos nucleicos. Así, teniendo en cuenta que una reivindicación dependiente incluye **todas las características** de la reivindicación de la que depende, los polinucleótidos de la reivindicación 5 están correctamente definidos en términos de su secuencia.

Ahora bien, las características que según la examinadora son resultados a alcanzar son, de hecho, características funcionales que resultan en la optimización de la transcripción, como se indica a lo largo de la descripción, particularmente entre los párrafos 166 y 225 donde se discuten las citadas características.

En este sentido, la reivindicación 5 es completamente clara al definir los polinucleótidos en términos estructurales y funcionales, por lo que amablemente solicito que se retire esta objeción.

- *"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."*

Frente a esta objeción, me permito resaltar que la reivindicación 9 fue modificada tal que la referencia a la descripción fue reemplazada por la posición del sitio de inserción. Siendo así, esta objeción ha sido completamente superada.

- *"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."*

Sobre esta objeción, me permito manifestar mi desacuerdo con la opinión de la examinadora, pues a partir de la información del capítulo reivindicatorio es posible conocer la estructura del polipéptido reclamado. Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio define claramente las secuencias de los polinucleótidos que comprende la célula hospedadora, la persona versada en la materia puede aplicar su conocimiento sobre la traducción del código genético (incluida en la tabla 1 de la descripción) para llegar de forma inequívoca a la secuencia de aminoácidos del polipéptido de esta reivindicación. Por este motivo solicito que la objeción en este aspecto sea retirada.

Con base en lo anterior, me permito afirmar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera completamente las objeciones presentadas por la Señora Examinadora. Asimismo, dicho capítulo cuenta con la suficiente claridad, concisión y sustento para definir la materia a reclamar y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. OBJECIONES SOBRE LA DESCRIPCIÓN

Con respecto a la descripción de la solicitud, la examinadora señala que no hay divulgación suficiente para reclamar una molécula de ácido nucleico codificante para un polipéptido de factor FVIII o un péptido señal, que tenga *"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"*.

En este sentido, por favor note que los porcentajes de identidad fueron eliminados del capítulo reivindicatorio, por lo que la materia objeto del capítulo reivindicatorio modificado cuenta con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

Con base en lo anterior, amablemente solicito retirar esta objeción.

6. NOVEDAD

Ahora, la examinadora objeta la novedad de la solicitud a la luz de las enseñanzas del documento WO2011/005968 (**D1**), afirmando que las características esenciales de la molécula de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente por dicho documento, y que las reivindicaciones 5 y 11 a 15 tampoco cumplen con dicho requisito de novedad.

Frente a esto, me permito aclarar en primer lugar que la reivindicación 1 actualmente presentada ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado adjunto con el presente memorial.

Adicionalmente, me permito señalar que la falta de novedad argumentada por la examinadora se basa en que los porcentajes de identidad indicados en el capítulo reivindicatorio actualmente presentado estaban cubiertos por las enseñanzas de D1. Sin embargo, me permito resaltar que el capítulo reivindicatorio modificado no hace referencia a porcentajes de identidad u homología y que, como se ve en los alineamientos presentados por la examinadora en su concepto técnico, el polinucleótido de D1 no tiene la misma secuencia que el polinucleótido reclamado en la reivindicación 5 (ahora reivindicación 3), por lo que es novedoso.

Asimismo, considerando que la materia objeto de las reivindicaciones 11 a 15 actualmente presentadas comprenden los polinucleótidos novedosos de las reivindicaciones previas, las citadas reivindicaciones también son nuevas a la luz de D1.

Por lo tanto, amablemente me permito manifestar ante ese Despacho que la materia del capítulo reivindicatorio modificado presenta un inequívoco carácter novedoso frente a

las enseñanzas del documento D1, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con los requisitos de patentabilidad establecidos en el Artículo 16 de la Decisión Andina 486/2000.

7. NIVEL INVENTIVO

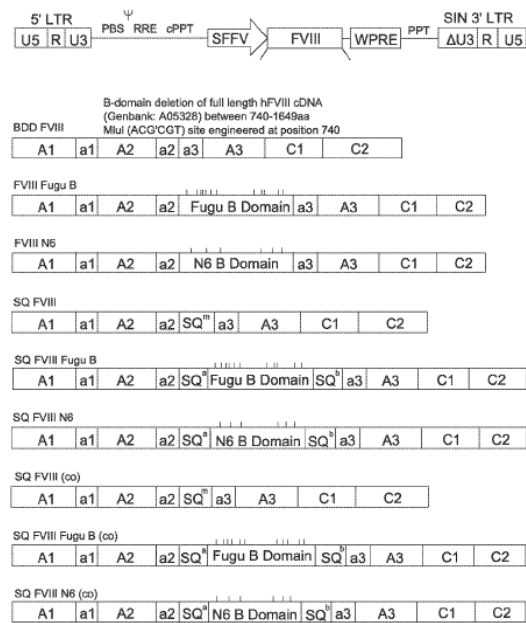
Finalmente, la examinadora asegura que la reivindicación 2 actualmente presentada carece de nivel inventivo dados D1 y D2 (WO2014127215). En este sentido, argumenta que D1 es el estado del arte mas cercano, pues divulga una molécula de ácido nucleico optimizada en codones para expresar un polipéptido del factor FVIII, y que la materia de la reivindicación 2 se diferencia del arte previo por ser al menos aproximadamente 91 % idéntica a los nucleótidos 58-2277 de la SEC ID NO: 4.

Sin embargo, la examinadora establece que no hay ningún efecto técnico asociado a la diferencia mencionada, y que métodos para incrementar la expresión de un polipéptido FVIII y cultivar las células que expresen dicho polipéptido ya habían sido divulgados en D2, por lo que la persona versada en la materia había podido aplicar los métodos de D2 para optimizar las moléculas de D1 para llegar de manera obvia a la invención.

Adicionalmente, señala que las reivindicaciones 3, 4, 6 a 10 y 15, al no mencionar características adicionales, tampoco se consideran inventivas.

Frente a estas afirmaciones, me permito manifestar mi desacuerdo con la examinadora. Primeramente, me permito resaltar que la objetada reivindicación 2 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

Ahora, respecto a las reivindicaciones remanentes objetadas, inicialmente me permito señalarle a la examinadora que D1 falla en divulgar la invención como se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado. En su análisis, la examinadora establece que la SEC ID NO:5 de D1 es el arte previo más cercano por ser una molécula de ácido nucleico optimizada que codifica para un polipéptido de factor FVIII. Sin embargo, D1 está dirigido a secuencias BDD FVIII optimizadas por codones que contienen secuencias extrañas insertadas en la región del dominio B eliminada. La Figura 8(A) de D1 (reproducida a continuación para su mejor referencia) es una representación esquemática de variantes de FVIII humano.



De allí se hace evidente que D1 examina la expresión de secuencias de BDD FVIII que contienen una secuencia "SQ", un fragmento de dominio N6 B y el dominio Fugu B, mas no enseña el uso de una secuencia XTEN. Adicionalmente, la SEC ID NO: 5 es una secuencia de BDD FVIII que contiene una secuencia de activación SQ de 14 aminoácidos modificados, como se indica en la página 8, líneas 23 a 25, de D1. Por otro lado, SQ FVIII N6 se refiere a una secuencia BDD FVIII que contiene un dominio B/N6 de 226 aminoácidos insertado en la secuencia SQ, y SQ FVIII Fugu se refiere a una secuencia BDD FVIII en la que el dominio B completo de Fugu se inserta en la región eliminada.

En vista de lo anterior, ninguna de las secuencias con codones optimizados, incluida la SEC ID NO: 5, descritas en D1 tienen la secuencia BDD FVIII de las presentes reivindicaciones. En consecuencia, D1 no enseña ni sugiere la secuencia optimizada de BDD FVIII como requiere la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio modificado.

Sin perjuicio de lo anterior, SQ FVII (SEC ID NO:5) de D1 podría ser comparada con la secuencia BDD FVIII en la que se basa la secuencia reivindicada. Si bien la secuencia optimizada de codón SQ FVIII fue capaz de lograr un aumento de 44 veces en la expresión, como muestra la pagina 50 de D1, este documento también establece que "4 de los 6 ratones inyectados en el grupo del vector SQ FVIII no sobrevivieron, lo que indica que los niveles de FVIII fueron insuficientes para corregir el fenotipo de hemofilia A murina" (D1, pagina 50). Ante tales resultados, el experto en la materia evitaría a toda costa cualquier secuencia optimizada de codón SQ FVIII.

Ahora bien, D2 no logra subsanar las deficiencias de D1, pues ninguna enseñanza de D2 habría motivado a la persona versada en la materia a modificar la distribución de CAI a lo largo de la región codificante de FVIII. Como cuestión inicial, D2 no utiliza la misma estrategia de optimización de codones de la presente solicitud, en la cual se diseñaron ocho variantes optimizadas basadas en la variación de la distribución de CAI en la región de codificación, entre ellas la variante coFVIII-52.

También se anticipó que la mitad N-terminal de coFVIII-52, que tiene un CAI más bajo, inicialmente podría avanzar lentamente seguida de una traducción más rápida de la mitad C-terminal, que tiene un CAI más alto, lo cual sería preferible para el plegamiento de proteínas y modificación postraduccionaL durante la traducción, sin ralentizar la síntesis total de proteínas.

Es más, la estrategia de optimización de codones de D2 resultó en una actividad de FVIII *in vivo* menor en comparación a la lograda con la variante de FVIII optimizada por codones (coFVIII-52) que se reclama en el capítulo reivindicatorio modificado. La figura 7 de D2 demuestra solo una mejora de 3 veces del BDD FVIII optimizado en comparación con una secuencia no optimizada, mientras que la estrategia de optimización empleada en esta solicitud para coFVIII-52 resultó en un incremento de la actividad FVIII *in vivo* de casi 100 veces respecto a una secuencia no optimizada.

Por lo tanto, incluso si se usara la estrategia de optimización de D2 para optimizar la SEQ ID NO: 5 de D1, una expectativa razonable sería un aumento de 3 veces en la actividad del Factor VIII. En este sentido, **nada en D1 o D2 enseña ni sugiere que podría esperarse un aumento de 100 veces en la actividad de FVIII con las estrategias de optimización allí descritas.**

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

8. CONCLUSIÓN

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y hace referencia en su totalidad a materia patentable al reclamar secuencias del factor FVIII optimizadas con codones, vectores y células hospedadoras que comprenden dichas secuencias, polipéptidos codificados de dichas secuencias, las cuales están plenamente soportadas dentro del texto de la descripción, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto al documento citado, se estableció de manera incontrovertible que las secuencias del factor FVIII optimizadas con codones, vectores y células hospedadoras que comprenden dichas secuencias, polipéptidos codificados de dichas secuencias, que son objeto de la solicitud en estudio, son novedosas y no pueden ser derivadas de manera obvia por una persona

versada en la materia a partir de las enseñanzas del arte previo, demostrando irrefutablemente la patentabilidad de la presente solicitud.

9. EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL

Finalmente, en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **18152**, amablemente solicito la emisión de un requerimiento para el pago de un nuevo examen de patentabilidad, con el fin de que este Despacho pueda emitir un nuevo concepto técnico sobre la patentabilidad de la solicitud.

10. Anexo al presente memorial, me permito presentar:

- Copia de las páginas **173 a 175** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** mencionado en el **numeral 4.1.** del presente memorial, constituido por **13 reivindicaciones**.

11. Adicional a esto, me permito informar que el pago correspondiente a las modificaciones realizadas se realizó el día de hoy.

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com

notificacionespatentes@lloredacamacho.com