

Señora

Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. **NC2020/0002674**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“*MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO Y SUS USOS*”**

Solicitante: **BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **19** notificado electrónicamente el 04 de enero de 2022 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al Título

El examinador ha indicado que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: **“*VECTORES DE VIRUS NO ADENOASOCIADOS (VNOAA) QUE EXPRESAN UN FACTOR DE COAGULACIÓN*”**.

2. Modificación a las Reivindicaciones

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por veinticuatro (24) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 3, 5 y 21.
- Se incluyen las nuevas reivindicaciones 3, 5, 7, 9, 10 y 11, las cuales se encuentran soportadas así.
 - Nueva reivindicación 3: Párrafo [0048] de la descripción.
 - Nueva reivindicación 5: Párrafo [0459] de la descripción.
 - Nuevas reivindicaciones 7 y 8: Tabla 1 de la descripción.
 - Nueva reivindicación 10: al menos en el Párrafo [0129] de la descripción.

**CALLE 117 No. 5A – 35 / P.O. BOX 6349
TELÉFONO (571) 756 0770 FAX (571) 755 0158
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA**

castellanos@castellanosyco.co / www.castellanosyco.co

- Nueva reivindicación 11: al menos en el Párrafo [0134] de la descripción.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 con el fin de:
 - Incluir las características divulgadas en las anteriores reivindicaciones 3 y 5. Adicionalmente, se eliminó el miembro de la familia *Parvoviridae* *Parvovirus*.
 - Recitar “*en donde la molécula de ácido nucleico no comprende un gen que codifica una proteína cápside*”.

Dichas modificaciones se encuentran soportadas en los párrafos [0114-0117] de la descripción inicialmente presentada.

- Se modificó la anterior reivindicación 8 a fin de eliminar la expresión “*específico de tejido*”.
- Se modificó la anterior reivindicación 15 con el propósito de reemplazar la expresión “*secuencia de nucleótidos*” por “*el casete genérico*”.
- Se modificó la anterior reivindicación 14 con el fin de:
 - Incluir las características divulgadas en la anterior reivindicación 5.
 - Eliminar las expresiones “*una secuencia promotora específica de tejido, que comprende*” y “*intrón, que es un*”.
 -
- Se modificó la anterior reivindicación 16 a fin de:
 - Eliminar la expresión “*una secuencia de aminoácidos al menos (...) o 100% idéntica a*”.
 - Especificar que la secuencia es seleccionada de “*SEQ ID NOs: 103, 106 y 109*”.
- Se modificó la anterior reivindicación con el propósito de reemplazar la expresión “*está formulada con un agente de administración que*” por “*está formulada en combinación con un agente que*”.
- Las reivindicaciones restantes y sus dependencias fueron reenumeradas de acuerdo con las modificaciones anteriores.

Se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada, así como en las reivindicaciones originales.

En este sentido el pliego reivindicatorio ha sido modificado con el fin de aclarar la materia reivindicada y para responder a los requerimientos elevados por su Despacho.

3. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

- El examinador ha objetado la reivindicación 1 por carecer de las características estructurales completas del ácido nucleico. Como se indicó anteriormente, la reivindicación 1 se modificó para incluir la materia de las anteriores reivindicaciones 3 y 5. Además, la reivindicación 1 se modificó para especificar que la molécula de ácido nucleico no comprende un gen que codifica una proteína de la cápside (es decir, “*sin cápside*”, véanse párrafos [0117], [0058]). Como tal, se definen adicionalmente las características estructurales relevantes del ácido nucleico.
- El examinador ha objetado la reivindicación 16 por carecer de claridad debido a que hace referencia a porcentajes de identidad de los ácidos nucleicos, y por referirse erróneamente al polinucleótido. En dicho respecto, se informa que la reivindicación 16 se modificó para hacer referencia a las secuencias SEQ ID Nos: 103, 106 o 109, lo que debería aclarar la reivindicación. Adicionalmente, la reivindicación 16 también se modificó para eliminar la limitación de porcentaje de identidad. En consecuencia, la reivindicación 16 modificada ya no contiene la frase “*al menos*”.
- En cuanto a la reivindicación 19, se informa que dicha reivindicación se modificó con el propósito de reemplazar la expresión “*está formulada con un agente de administración que*” por “*está formulada en combinación con un agente que comprende una nanopartícula lipídica*”.

Teniendo en cuenta las modificaciones realizadas, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. Descripción

El examinador ha señalado que la memoria descriptiva carece de pruebas técnicas concretas y explícitas que permitan a un experto en la materia reproducir y ejecutar la presente invención. Adicionalmente, el examinador reconoce que la descripción describe la generación de plásmidos B19-FVIIIco6XTEN (FIG. 1C; Tabla 2B) y GPV-25 FVIIIco6XTEN (Figura 1D; Tabla 2C) que contienen casetes de expresión de FVIII flanqueados por parvovirus ITR VnoAA (B19dl35-FVIII y GPVdl62 -FVIII) (Figuras 1C y 1D – Tablas 2B y 2C), que demostraron su utilidad como plataforma de uso general en aplicaciones de terapia genética.

Ante ello, el solicitante discrepa respetuosamente de estas afirmaciones y afirma que las construcciones VnoAA ITR descritas en los Ejemplos de trabajo son meramente representativas. El solicitante afirma que estaría dentro del alcance técnico del experto en la materia construir moléculas de ácido nucleico con otras VnoAA ITR basándose en las amplias enseñanzas de la memoria descriptiva y sin experimentación indebida. Además, las enseñanzas de la solicitud (véanse, por ejemplo, Párrafos [0134]-[0136]) dejan claro que las ITR 5' y 3' pueden combinarse de diferentes genomas. El solicitante

afirma respetuosamente que limitar la materia sólo a las ITR establecidas en los ejemplos de trabajo privaría injustamente al solicitante del alcance total de la invención a la que tiene derecho.

5. Novedad y Nivel inventivo

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo ésta 09 de agosto de 2017.

En esta oportunidad se han citado los documentos Maxwell *et al.*, 2022 (D1) y WO2017075619 (D2).

Teniendo en cuenta el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos que se ponen de presente a continuación, es claro que la materia objeto de protección es tanto novedosa como inventiva frente a los documentos citados, tal como se muestra a continuación:

Novedad

El examinador ha afirmado que las reivindicaciones 1, 3-5 y 20 carecen de novedad sobre D1. Al hacer el rechazo, el examinador ha alegado que D1 divulga vectores de terapia génica basados en parvovirus autónomos (APV) ejemplificados por Lull, H1 y MVM. Ante ello, el solicitante manifiesta su completo desacuerdo.

No obstante, a fin de agilizar el trámite de la solicitud, la reivindicación 1 se modificó para enumerar una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR es una ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA) de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765). Esta limitación de la reivindicación también se ha incorporado a la reivindicación 14, que especifica elementos adicionales del ácido nucleico reivindicado. Además, D1 enseña un vector que comprende genes de la cápside viral.

Adicionalmente, D1 no revela una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR sea una VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral *Parvoviridae* mencionados anteriormente. Como tal, la nueva reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes de la misma son novedosas respecto a D1.

Nivel Inventivo

El examinador ha afirmado que las reivindicaciones 2 y 6-19 carecen de actividad inventiva sobre D1 y D2.

El examinador ha alegado que D1 y D2 divulgan vectores de terapia génica que tienen al menos una VnoAA ITR y un casete genético que codifica una proteína terapéutica y/o miARN. Además, el examinador ha reconocido que D1 no revela que la proteína terapéutica es un factor de coagulación. Sin embargo, el examinador ha afirmado que D2 divulga un vector de parvovirus recombinante (AAV) que comprende un casete genético que codifica una variante de FVIII reducido en CpG para el tratamiento de la hemofilia y otras indicaciones.

Respecto a dichas afirmaciones, el solicitante manifiesta nuevamente su completo desacuerdo y expresa que como se señaló anteriormente, D1 **no** revela una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR es una VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral *Parvoviridae* según lo reivindicado. El solicitante afirma además que D2 no revela una molécula de ácido nucleico en la que la primera ITR y/o la segunda ITR son VnoAA ITR de cualquiera de los miembros de la familia viral *Parvoviridae* citados actualmente en las reivindicaciones.

No se pudo predecir si las VnoAA ITR reivindicadas podrían usarse en un ácido nucleico que no codifica una proteína de la cápside viral, como se reivindica. Dado que ninguna de las referencias citadas revela una molécula de ácido nucleico con las ITR reivindicadas, el solicitante afirma que no sería obvio crear la molécula de ácido nucleico como en la reivindicación 1.

De este modo, el solicitante afirma que las referencias citadas D1 y D2, de manera individual o en cualquier combinación, no enseñan ni sugieren las moléculas de ácido nucleico como se reivindican en las nuevas reivindicaciones 1 a 24. Por lo tanto, la materia reivindicada es inventiva.

Teniendo en cuenta lo anterior, es claro entonces que la persona normalmente versada en la materia, de acuerdo con las enseñanzas de D1 y D2, no llegaría a la presente invención, tal como se reclama en las nuevas reivindicaciones 1 a 24 presentadas junto con este memorial.

Solicito al Despacho que en este caso acepte el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos aquí presentados.

Dado que el capítulo reivindicatorio ha sido modificado, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a dicha modificación. Adicionalmente, se anexa el comprobante de pago de tasa oficial correspondiente a tres (3) reivindicaciones adicionales.

6. **Conclusión**

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado veinticuatro (24) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud.
- Compobante de pago en línea correspondiente a tres (3) reivindicaciones adicionales.

Señora Directora,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/magm
P5390

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR y un casete génico;

en donde la primera ITR y/o la segunda ITR es una ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA),

en donde la VnoAA ITR se deriva de una ITR de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765),

en donde el casete génico está colocado entre la primera ITR y la segunda ITR, y

en donde el casete génico codifica una proteína terapéutica, un ARNm, o tanto una proteína terapéutica como un ARNm, y

en donde la molécula de ácido nucleico no comprende un gen que codifica una proteína cápside.

2. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, en donde la proteína terapéutica comprende un factor de coagulación.

3. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1 o 2, en donde el miembro de la familia viral *Parvoviridae* es *Dependovirus* o *Erythrovirus*.

4. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la primera ITR y la segunda ITR son ITR de un VnoAA.

5. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la primera ITR es una ITR de un VnoAA y la segunda ITR es una ITR

de un virus adenoasociado (AAV) o en donde la primera ITR es una ITR de un AAV y la segunda ITR es una ITR de un VnoAA.

6. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde el miembro de la familia viral *Parvoviridae* es el parvovirus eritrovirus B19 (virus humano).

7. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 6, en donde la ITR comprende la secuencia de SEQ ID NO: 167, 168, 169, 170 o 171.

8. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la familia viral *Parvoviridae* es una cepa de parvovirus de Ganso *Dependovirus* (GPV).

9. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8, en donde la ITR comprende la secuencia de SEQ ID NO: 172, 173, 174, 175 o 176.

10. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la primera y/o segunda ITR es una ITR truncada, la cual comprende o consiste en un fragmento de una ITR natural, y retiene una propiedad funcional de la ITR natural.

11. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la primera ITR y la segunda ITR se derivan de los genomas de dos genomas de virus diferentes.

12. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que además comprende un promotor.

13. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10, en donde el promotor impulsa la expresión de la proteína terapéutica en hepatocitos, células

endoteliales, células musculares, células sinusoidales o cualquiera de sus combinaciones.

14. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10 o 11, en donde el promotor se selecciona del grupo que consiste en un promotor de tiretina de ratón (mTTR), un promotor endógeno del factor VIII humano (F8), un promotor de alfa-1-antitripsina humana (hAAT), un promotor mínimo de albúmina humana, un promotor de albúmina de ratón, un promotor de tristetraprolina (TTP), un promotor CASI, un promotor CAG, un promotor de citomegalovirus (CMV), α 1-antitripsina (AAT), creatina quinasa muscular (MCK), miosina alfa de cadena pesada (α MHC), mioglobina (MB), desmina (DES), SPc5-12, 2R5Sc5-12, dMCK, tMCK y un promotor de fosfoglicerato quinasa (PGK).

15. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en donde el casete génico comprende además:

- (a) una secuencia intrónica,
- (b) un elemento regulador post-transcripcional,
- (c) una secuencia de cola poli (A) 3'UTR,
- (d) una secuencia potenciadora, o
- (e) cualquier combinación de (a) - (d).

16. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 13, en donde:

(a) la secuencia intrónica está colocada 5' respecto de una secuencia de ácido nucleico que codifica el factor de coagulación;

(b) el elemento regulador post-transcripcional comprende un elemento regulador post-transcripcional del virus mutado de la hepatitis de la marmota (WPRE), un sitio de unión a microARN, una secuencia de direccionamiento al núcleo de ADN, o cualquiera de sus combinaciones;

(c) la secuencia de cola poli (A) 3'UTR se selecciona del grupo que consiste en bGH poli (A), actina poli (A), hemoglobina poli (A) y cualquiera de sus combinaciones; o

(d) cualquier combinación de (a) - (c).

17. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 16, en donde:

(a) la secuencia intrónica comprende SEQ ID NO: 115;

(b) el sitio de unión de microARN comprende un sitio de unión a miR142-3p;

(c) la secuencia de cola poli (A) 3'UTR comprende bGH poli (A); o

(d) cualquier combinación de (a) - (c).

18. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 17, en donde la molécula de ácido nucleico comprende en este orden:

(a) la primera ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA de *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765);

(b) un promotor TTP;

(c) un intrón sintético;

(d) una secuencia de nucleótidos, que codifica un factor de coagulación;

(e) un elemento regulador post-transcripcional, que comprende WPRE;

(f) una secuencia de cola poli (A) 3'UTR, que comprende bGHpA; y

(g) la segunda ITR, que es una ITR de un miembro de la familia de VnoAA *Parvoviridae* seleccionado del grupo que consiste en *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus*, *Amdovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus*, *Contravirus*, *Aveparvovirus*, *Copiparvovirus*, *Protoparvovirus*, *Tetraparvovirus*, *Ambidensovirus*, *Brevidensovirus*, *Hepandensovirus*, *Penstyldensovirus*, cepa de parvovirus de pato de Muscovy (MDPV), parvovirus porcino (U44978), virus diminuto del ratón (U34256), parvovirus canino (M19296) y virus de la enteritis del visón (D00765).

19. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 18, en donde el factor de coagulación comprende factor I (FI), factor II (FII), factor V (FV), factor VII (FVII), factor VIII (FVIII), factor IX (FIX), factor X (FX), factor XI (FXI), factor XII (FXII), factor XIII (FVIII), factor Von Willebrand (VWF), precalicreína, quininógeno de alto peso molecular, fibronectina, antitrombina III, cofactor de heparina II, proteína C, proteína S, proteína Z, inhibidor de la proteasa relacionada con la proteína Z (ZPI), plasminógeno, alfa 2-antiplasmina, activador del plasminógeno tisular (tPA), uroquinasa, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), inhibidor del activador de plasminógeno-2 (PAI2), o cualquiera de sus combinaciones.

20. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 19, en donde el FVIII comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 103, 106, y 109.

21. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 20, en donde el factor de coagulación comprende un resto heterólogo seleccionado del grupo que consiste en albúmina o un fragmento de la misma, una región Fc de inmunoglobulina, el péptido C-terminal (CTP) de la Subunidad β de gonadotropina coriónica humana, una secuencia PAS, una secuencia HAP, una transferrina o un fragmento de la misma, un resto de unión a albúmina, un derivado de la misma, o cualquiera de sus combinaciones.

22. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en donde el FVIII comprende además una pareja de unión a FcRn.

23. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde la molécula de ácido nucleico está formulada en combinación con un agente que comprende una nanopartícula lipídica.

24. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0002674
Recibo: 22-39601
Fecha: 09/05/2022

CASTELLANOS & CO
NI: 8.001.746.411
Pago PSE No: 670799
CUS: 1450477107

Patente PCT
MOLÉCULAS DE ÁCIDO NUCLEICO Y SUS USOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
2	50005-01-02	REIVINDICACION MODELO DE UTILIDAD (A PARTIR DE LA UNDECIMA REIVINDICACION DCT. LINEA)	3	\$ 44,500	\$ 133,500
TOTAL					\$ 309,500