

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: **“VECTORES DE VIRUS NO ADENOASOCIADOS (VNOAA) QUE EXPRESAN UN FACTOR DE COAGULACIÓN”**

Solicitante: **BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **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. **9037** notificado el 14 de junio de 2022 y para el cual solicité prórroga de manera oportuna, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. 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 dieciocho (18) reivindicaciones. Específicamente se realizaron las siguientes modificaciones:

- No se incluyen las anteriores reivindicaciones 3, 4, 7, 9 y 11.
- Se modificó la anterior reivindicación 1 con el fin de incorporar las limitaciones de las anteriores reivindicaciones 7 y 9 para caracterizar adicionalmente las características estructurales de la molécula nucleica. Dicha modificación se encuentra soportada en al menos el párrafo [0043]-[0044], párrafo [0138] y párrafo [0141].
- Se modificaron las anteriores reivindicaciones 3, 6, 8, 10 y 12-23 para dar mayor claridad a la materia reclamada. Dichas modificaciones se encuentran

soportadas en la descripción inicial.

- Se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones restantes en vista de 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 anteriores.

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.

2. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

De acuerdo con el examinador, el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente carece de claridad por las siguientes razones:

- El examinador mantiene el rechazo de la reivindicación 1 por carecer de las características estructurales completas del ácido nucleico, incluidas las características esenciales de la invención que la distinguen del estado de la técnica. Además, el examinador sostiene que la ITR de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* seleccionado de la lista en la reivindicación 1 contiene un número indefinido de posibles moléculas de ácido nucleico.

En dicho respecto, el solicitante no está de acuerdo sobre la base de las reivindicaciones modificadas ahora presentadas. Es por ello que sin aceptar la objeción en cuestión y únicamente para acelerar el trámite, se modificó la anterior reivindicación 1 para incorporar las limitaciones de las anteriores reivindicaciones 7 y 9 que contienen secuencias ITR específicas. Las secuencias ITR definen las características estructurales críticas de la molécula de ácido nucleico de la invención y, por lo tanto, limitan las posibles moléculas de ácido nucleico que se derivan de las mismas. Además, se modificó la anterior reivindicación 1 para caracterizar mejor las características estructurales de la molécula nucleica, en particular la disposición y el orden del casete genético. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

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

3. Descripción

El examinador reitera que la descripción no revela la invención completa para que la ejecute un experto en la materia. Específicamente, el examinador argumenta que *“la descripción menciona en realizaciones particulares la generación de los plásmidos B19-FVIIIco6XTEN (FIG. 1C; Tabla 2B) y GPV-25 FVIIIco6XTEN (Figura 1D; Tabla 2C) que contiene casetes de expresión de FVIII flanqueados por ITR parvovirales VnoAA (B19dl35-FVIII y GPVdl62-FVIII) (Figuras 1C y 1D – Tabla 2B y 2C), los cuales demostraron su utilidad como plataforma para uso general en aplicaciones de terapia génica”*.

Ante ello, el solicitante discrepa respetuosamente de estas afirmaciones y afirma que los ejemplos en la descripción son meramente representativos. 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 dejan claro que las ITR 5' y 3' pueden combinarse de diferentes genomas (véanse, por ejemplo, Párrafos [0134]-[0136]).

Adicionalmente, es de resaltar que la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, empleado por su Despacho para el análisis de las solicitudes (ver página 93) indica que: *“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta: - Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada en la materia para que, **junto** con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención **no será** condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se **mencionen** en la descripción”* (el énfasis es nuestro). De esta forma, los ejemplos de la descripción de una solicitud de patente son meramente ilustrativos, y por lo tanto, no es necesario incluir ejemplos, ensayos o pruebas que permitan identificar que todas las combinaciones reivindicadas tengan un efecto técnico atribuible, ya que la persona versada en la materia puede entender y reproducir la invención a partir de la divulgación de la descripción de la presente invención. Además, los ejemplos son opcionales para facilitar la comprensión de la invención y sustentar las ventajas descritas, y **no** son una limitación de la invención.

Dado lo anterior, el solicitante respetuosamente afirma que limitar el alcance de los ITR establecidos en los ejemplos de trabajo lo privaría injustamente del alcance total de la invención a la que tiene derecho. Por lo tanto, la objeción a este respecto se debe tener por superada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. 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 inventiva frente a los documentos citados. Veamos:

Reivindicaciones anteriores 1-24

El examinador alega que las reivindicaciones estudiadas carecen de actividad inventiva sobre D1 y D2 y que habría sido obvio sustituir el vector AAV de D2 por el vector no AAV de D1 para llegar a las reivindicaciones reclamadas porque D1 enseña el uso de virus no adenoasociado (VnoAA) y D2 enseña un AAV que comprende ITR que tiene un casete génico que codifica un factor de coagulación FVIII (véanse páginas 5-6 del oficio que se contesta).

En dicho respecto, el solicitante respetuosamente manifiesta su completo desacuerdo.

En el momento de presentar la solicitud, existía la necesidad en la técnica de expresar una proteína y/o ARN terapéuticos de manera eficiente y persistente mientras se evitaban las consecuencias no deseadas y las limitaciones de la tecnología de vector AAV existente (es decir, la capacidad de empaquetamiento de AAV y la inmunogenicidad reducida de AAV) (véanse párrafos [0004]-[0005] de la descripción). Estas limitaciones se atribuyen, al menos parcialmente, a la cápside viral que afecta la capacidad de empaquetamiento del vector y/o sirve como un antígeno común que permite que el huésped desarrolle una respuesta inmunitaria rápida contra los vectores de terapia génica de AAV, lo que conduce posteriormente a una capacidad reducida para proporcionar expresión de larga duración de la proteína terapéutica y/o ARN de interés a partir de su expresión (véanse párrafos [0114]-[0116] de la descripción).

La presente invención pretende superar las deficiencias suministrando el casete génico (que alberga la proteína terapéutica y/o el ARN) flanqueando las ITR derivadas de un virus que no es AAV y sin una proteína de la cápside como requiere la reivindicación 1 de esta solicitud. Una característica importante de la invención es que la molécula de nucleótido no codifica una cápside y, como resultado, la molécula nucleica no está incapsidada. Es decir, la molécula nucleica de la presente invención es “*libre de cápside*” o “*sin cápside*”, a diferencia de los vectores de terapia génica tradicionales (véase párrafo [0058] de la descripción). Ventajosamente, cuando la molécula nucleica de las reivindicaciones objeto se administra *in vivo* da como resultado una expresión de FVIII persistente y de larga duración (véanse Figuras 4B y 4C donde los ratones HemA inyectados con ssB19-FVIII o ssGPV-FVIII dieron como resultado una actividad sostenida de FVIII).

D1 no enseña la molécula de ácido nucleico mencionada en la reivindicación 1. Como reconoce el examinador, D1 difiere de la presente invención en que (1) las ITR de la molécula de ácido nucleico de D1 no se derivan de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* y que (2) La molécula de ácido nucleico de D1 comprende una cápside. Por lo tanto, D1 no enseña las secuencias ITR que no son AAV citadas en la reivindicación 1.

Además, D2 no logra subsanar las deficiencias de D1. Al igual que D1, D2 no enseña las secuencias ITR no AAV citadas en la reivindicación 1. Adicionalmente, D2 también difiere de la invención en que (1) las ITR de la molécula de ácido nucleico de D2 no se derivan de un miembro de la familia viral *Parvoviridae* y que (2) La molécula de ácido nucleico de D2 comprende una cápside. Véase, por ejemplo, la descripción de D2 en el párrafo [0018] Los serotipos de AAV del vector de expresión para las ITR y la cápside difieren (es decir, D2 enseña una ITR derivada de AAV y una cápside).

De este modo, el solicitante afirma que las referencias citadas D1 y D2, cada una por separado o en cualquier combinación, no enseñan ni sugieren las moléculas de ácido nucleico como se reivindican en la presente solicitud.

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 18 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 nuevo examen de patentabilidad.

5. 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.

6. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por dieciocho (18) reivindicaciones reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de nuevo examen de patentabilidad.

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 de la dirección 5' a 3':
 - (a) una primera repetición terminal invertida (ITR),
 - (b) un casete génico que comprende en orden: un promotor, una secuencia intrónica, una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína terapéutica, un elemento regulador post-transcripcional y una secuencia de cola poli(A) 3'UTR;
 - (c) una segunda ITR;en donde la primera ITR y/o la segunda ITR es una ITR de un virus no adenoasociado (VnoAA),
y
en donde la primera ITR y/o la segunda ITR comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOs: 167-176; y
en donde la molécula de ácido nucleico es libre de 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 la primera ITR y/o la segunda ITR es derivada de parvovirus eritrovirus B19 (virus humano).
4. La molécula de ácido nucleico de las reivindicaciones 1 a 2, en donde la primera ITR y/o la segunda ITR es derivada de parvovirus de Ganso (GPV).
5. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la primera y/o segunda ITR es una ITR truncada, la cual comprende o consiste en un fragmento de una ITR que ocurre naturalmente, y retiene una propiedad funcional de la ITR que ocurre naturalmente.

6. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el promotor es un promotor específico de células .

7. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 6, en donde el promotor específico de células impulsa la expresión de la proteína terapéutica en hepatocitos, células endoteliales, células musculares, o células sinusoidales.

8. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 6 o 7, 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).

9. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en donde el casete génico comprende además una secuencia potenciadora.

10. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 9, en donde:

(a) el promotor es un promotor TTP;

(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).

11. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 10, 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).

12. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde la molécula de ácido nucleico comprende en este orden:

- (a) la primera ITR;
- (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.

13. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, 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, quinínógeno 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.

14. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 13, en donde el FVIII comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 103, 106, y 109.

15. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, 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.

16. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde el FVIII comprende además una pareja de unión a FcRn.

17. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la molécula de ácido nucleico está formulada en combinación con un agente que comprende una nanopartícula lipídica.

18. Una composición farmacéutica que comprende la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 Criterio de búsqueda

Número de solicitud	NC2020/0002674	Fecha de pago	desde	hasta
Tipo de solicitud		Tipo de tasa		
Número de factura				
Buscar - Limpiar				

8 Pago (s)

Número de solicitud	Concepto de la tasa	Cantidad	Valor del pago	Fechas de pago	Número de recibo	Número de Confirmación/CUS	Número de factura	Banco	Estado de la Transacción
NC2020/0002674	Solicitud de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite relacionadas con el capítulo descriptivo, reivindicatorio o listado de secuencias en línea	176.000	176.000	24 oct. 2022	94789	1720871668	744207	BANCO ITAU	APROBADA
NC2020/0002674	Examen de Patentabilidad de Patente de Invención PCT en línea	1.191.500	1.191.500	24 oct. 2022	94766	1720817272	744175	BANCO ITAU	APROBADA
NC2020/0002674	Solicitud de prórroga de términos o plazo adicional previstos en los artículos 39, 42, 43 y 45 de la Decisión 486 de la CAN en línea	150.000	150.000	19 ago. 2022	73701	1610902176	712212	BANCO ITAU	APROBADA
NC2020/0002674	Solicitud de modificaciones y correcciones a solicitudes en trámite relacionadas con el capítulo descriptivo, reivindicatorio o listado de secuencias en línea	176.000 133.500	309.500	09 may. 2022 09 may. 2022	39601	1450477107	670799	BANCO ITAU	APROBADA

 Cerrar