

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

Señores

4D MOLECULAR THERAPEUTICS INC.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “CÁPSIDES VARIANTES DE VIRUS ADENOASOCIADOS Y SU USO PARA INHIBIR LA ANGIOGÉNESIS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/062478

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 26 de noviembre de 2018.

PRIORIDADES: US 62/590,976 27 de noviembre de 2017.

US 62/664,726 30 de abril de 2018.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 8 de julio de 2022, 6 de abril de 2021 bajo el número NC2022/0009573, NC2021/0004158, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de variantes de AAV que comprendan un gen para corregir trastornos asociadas a células de la retina.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea una variante de la cápside de un virus adenoasociado (AAV) que tiene una o más modificaciones en la secuencia de aminoácidos en relación con una proteína de la cápside de AAV parental, en donde el AAV comprende un ácido nucleico heterólogo que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un polipéptido que inhibe la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado según el radicado N° NC2020/0007671 el 17 de enero de 2023.

4. De la solicitud de patente

Página 1 de 16



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser 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° NC2020/0007671 el 17 de enero de 2023, solicitó la modificación del título a: “UNA VARIANTE DE ÁCIDO NUCLEICO QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA INHIBIDORA DEL GEN VEGF”, la cual no se acepta porque no divulga la invención de manera suficientemente clara y específica para su comprensión. Teniendo en cuenta lo anterior, se sugiere el título siguiente: “UN VECTOR DE AAV RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UNA VARIANTE DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN INHIBIDOR DEL GEN VEGF-A”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

“Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)”

Esta oficina informa que,

El capítulo reivindicatorio no es claro, toda vez que los elementos esenciales de la invención, que deberían ser parte de la reivindicación principal, se encuentran distribuidos en diferentes reivindicaciones. En este punto se aclara que, de acuerdo con el capítulo descriptivo Radicado N° NC2020/0007671 del 24 de junio de 2020, el objeto de la solicitud es un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV) categoría más amplia que la del ácido nucleico reclamado actualmente en la reivindicación independiente. Anudado a lo anterior, dicho virus de rAAV debe ser definido de manera clara y autosuficiente, por la secuencia de nucleótidos específica que codifica el polipéptido que inhibe la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el promotor al que se encuentra unido la secuencia de ácido nucleico y la variante de la proteína de la cápside del virus adenoasociada (AAV) que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside en relación con una proteína de cápside AAV parental correspondiente en la que la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO: 14). Se sugiere replantear el capítulo reivindicatorio, de manera que se reclame en la reivindicación independiente un vector de virus adenoasociado (AAV) que incluya todas las características esenciales de la invención que se desea proteger, como son la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 65, que el promotor consiste en CMV o CAG y la variante de la proteína de la cápside del virus

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

adenoasociado (AAV) que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside en relación con una proteína de cápside AAV parental correspondiente en la que la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO: 14).

La reivindicación 1 no es clara porque pretende caracterizar el ácido nucleico por la secuencia de aminoácidos que codifica, dado que, menciona *“que codifica la secuencia de aminoácidos definida como SEQ ID NO:66 o codifica la secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 27-458 de la SEQ ID NO: 66”* lo que correspondería a un resultado alcanzar. Se recuerda al solicitante que, los resultados alcanzar no son pertinentes porque incluirían todas las opciones presentes o futuras que lleguen al mismo resultado. Se sugiere eliminar las referencias a un resultado alcanzar y caracterizar únicamente el ácido nucleico por su estructura, es decir, por la SEQ ID NO específica explorado.

Las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 y 14 no son claras y no tienen sustento en la descripción porque hacen referencia a porcentajes de identidad de *“al menos 90%”, “al menos 95%”* y *“al menos 99%”* para referirse a las secuencias de ácidos nucleicos que caracterizan el inhibidor de VEGF-A o a la proteína de la cápside del vector. Sin embargo, en la descripción no se menciona que el solicitante haya hecho sustituciones, inserciones o deleciones de nucleótidos que justifique el reclamar dichas moléculas con porcentajes de identidad. Se sugiere realizar una razonable generalización de la materia explorada y caracterizar las variantes del ácido nucleico o de proteína de la cápside del vector por su SEQ ID NO. Finalmente, se le recuerda al solicitante que no es adecuado emplear definiciones indicando porcentajes de identidad, puesto que esta definición no permite establecer la secuencia de nucleótidos o de aminoácidos exacta a la que se refiere, ya que abarcan un sinnúmero de posibilidades estructurales que aún no han sido contempladas ni desarrolladas por el solicitante.

La reivindicación 5 no es clara porque es una reivindicación dependiente de las reivindicaciones 1 a 4 que excluya la opción (iii) de la reivindicación 1, toda vez que tal como está redactada, la secuencia de control mencionada solo aplica para los ítem (i) y (ii) de la reivindicación 1 más no para la opción (iii). Se sugiere realizar las aclaraciones correspondientes.

Las reivindicaciones 16 y 17 no tienen sustento en la descripción porque no se evidencia que se haya explorado un vector de rAAV que comprenda un ARN de interferencia que inhiba la angiogénesis. Se sugiere realizar las modificaciones correspondientes de acuerdo con lo explorado.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

Revisado el capítulo descriptivo de la solicitud, este no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Toda vez que, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 12 del Radicado N° NC2020/0007671 del 24 de junio de 2020), no presenta un desarrollo concreto ni explícito de (i) variantes de secuencia del ácido nucleico que codifica un inhibidor de VEGF-A que comprendan una secuencia de nucleótidos “al menos 90%”, “al menos 95”, “al menos 99%” de identidad con una secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 65.

Por otra parte, el capítulo descriptivo (Ejemplos 1 a 12 del Radicado N° NC2020/0007671 del 24 de junio de 2020) no evidencia suficiencia para reclamar un vector de rAAV, en donde el ácido nucleico comprende *“además una secuencia de nucleótidos que codifica un ARN de interferencia que inhibe la angiogénesis”*.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 27 de noviembre de 2017, 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	WO2017186928	“RNA Encoding an Antibody”	02 de noviembre de 2017
D2	WO2017197355	“Adeno-Associated Virus Variant Capsids and Methods of Use Thereof”	16 de noviembre de 2017

D1¹ divulga un ARN que codifica un anticuerpo o un fragmento o variante del mismo y una composición que comprende dicho ARN. Además, el documento se refiere al uso de dicho ARN en el tratamiento de enfermedades monogénicas por ejemplo en terapia génica (Resumen).

D2² divulga variantes de proteínas de la cápside de virus adenoasociados (AAV) que tienen una o más modificaciones en la secuencia de aminoácidos en relación con una proteína de la cápside de AAV parental. Además, se refiere al suministro de secuencias de ácido nucleico a una o más células de la retina para el tratamiento de trastornos y enfermedades de la retina (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

¹https://www.lens.org/images/patent/WO/2017186928/A1/WO_2017_186928_A1.pdf

²<https://www.lens.org/lens/patent/101-038-483-371-274/frontpage?l=en>



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Novedad

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0007671 el 17 de enero de 2023) refiere a: “Un ácido nucleico que codifica un inhibidor de VEGF-A, donde dicho ácido nucleico comprende: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
Un ácido nucleico que codifica un inhibidor de VEGF-A, donde dicho ácido nucleico comprende:	Un ácido nucleico que comprende (Pág. 62, Tabla 3)
(i) la secuencia de nucleótidos definida como SEQ ID NO: 65 (aflibercept) (ii) la secuencia de nucleótidos como se establece en los nucleótidos 79-1377 de SEQ ID NO: 65 (aflibercept) o (iii) una secuencia de nucleótidos al menos 90% idéntica a la secuencia de nucleótidos definida en (i) o (ii)	La SEQ ID NO: 30587 (Pág. 62, Tabla 3)

De acuerdo con la comparación realizada anteriormente se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva, dado que, la secuencia con SEQ ID NO: 30587 del documento D1 presenta 91% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 65 de la solicitud (Alineamiento 1).

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

WO_2019_104279_65	ATGGTTTCTTACTGGGACACCGGCGTGCTGCTGTGTGCCCTGCTTTCTTGCTGCTGCTG	60
WO_2017_186928_A1_30587	-----	0
WO_2019_104279_65	ACCGGCTCTAGCAGCGGCTCTGATACCGGACAGCCCTTCGTGGAATGTACAGCGAGATC	120
WO_2017_186928_A1_30587	-----agcgacacggcagacccttcgtggagatgtacagcgagatc	42
	: * * * * *	
WO_2019_104279_65	CCCGAGATCATCCACATGACCGAGGGCAGAGAGCTGGTCATCCCTTGCAAGTGACAAGC	180
WO_2017_186928_A1_30587	cccgagatcatccacatgaccgaggcagagagctggatcccctgcagagtgaccagc	102
	* * * * *	
WO_2019_104279_65	CCCAACATCACCGTGACTCTGAAGAA GTTCCCTCTGGACACTGATCCCCGACGGCAAG	240
WO_2017_186928_A1_30587	cccaacatcacctgacccctgaagaagtcccccctggacaccctgatccccgacggcaag	162
	* * * * *	
WO_2019_104279_65	AGAATCATCTGGGACAGCCGGAAGGCTTCATCATCAGCAACGCCACCTACAAAGAGATC	300
WO_2017_186928_A1_30587	agaatcatctgggacagcagaaagggttcacatcagcaacgccacctacaaggagatc	222
	* * * * *	
WO_2019_104279_65	GGCCTGCTGACCTGTGAAGCCACCGTGAATGGCCACCTGTACAAGACCAACTACCTGACA	360
WO_2017_186928_A1_30587	ggcctgctgacctgagggccaccgtaacggccacctgtacaagaccaactacctgacc	282
	* * * * *	
WO_2019_104279_65	CACAGACAGACCAACACCATCATCGAGCTGGTGCTGAGCCCTAGCCACGGCATTGAACTG	420
WO_2017_186928_A1_30587	cacagacagaccaaccatcatcgactgggtgctgagccccagccacggcatcgagctg	342
	* * * * *	
WO_2019_104279_65	TCTGTGGGCGAGAAGCTGGTGCTGAAGTGTACCGCCAGAACCGAGCTGAACGTGGGCATC	480
WO_2017_186928_A1_30587	agcgtgggcgagaagctgggtgctgaactgaccgccaagaccgagctgaacgtgggcatc	402
	: * * * * *	
WO_2019_104279_65	GACTTCAACTGGGAGTACCCAGCAGCAAGCAGCAAGAACTGGTCAACCGGGAC	540
WO_2017_186928_A1_30587	gacttcaactgggagtacccagcagcaagcaccagcaagaagctggtaacagagac	462
	* * * * *	



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

WO_2019_104279_65	CTGAAAACCCAGAGCGGCAAGCGAGATGAAGAAATTCCTGAGCACCCCTGACCATCGACGGC	600
WO_2017_186928_A1_30587	ctgaagacccagagcggcagcgagatgaagaagtctctgagcaccctgaccatcgacggc	522
WO_2019_104279_65	GTGACCAGAAAGTGACCAAGGCGCTGTACACATGTGCCGCCAGCTCTGGCCTGATGACCAAG	660
WO_2017_186928_A1_30587	gtgaccagaagcgaccagggcctgtacacctgcgcgcagcagcggcctgatgaccaag	582
WO_2019_104279_65	AAAAACAGCACCTTCGTGCGGGTGCACGAGAAGGACAAGACCCACACCTGTCTCCATGT	720
WO_2017_186928_A1_30587	aagaacagcaccttcgtgagagtgcacgagaaggacaagaccacacctgccccctgc	642
WO_2019_104279_65	CCTGCTCCAGAACTGCTGCGGCGACCTTCCTGTTCTGTTTCTCCAAAGCCTAAGGAC	780
WO_2017_186928_A1_30587	cccgcctcgagctgctggcgggcccgagcgtgttctgttccccccaaagccaaagac	702
WO_2019_104279_65	ACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCACGAG	840
WO_2017_186928_A1_30587	accctgatgatcagcagaacccccgagtgacctgcgtggtggtgagctgagccacgag	762
WO_2019_104279_65	GATCCCGAAGTGAAATTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGACAAACGCCAAGACC	900
WO_2017_186928_A1_30587	gaccccgaggtgaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcacaacgccaaagacc	822
WO_2019_104279_65	AAGCCTAGAGAGGAACAGTACAATAGCACCTACAGAGTGGTGCTCCGTGTCACCGTGCTG	960
WO_2017_186928_A1_30587	aagcccgagagaggagcagtaaacagcactacagagtgtgagcgtgctgacccgtgctg	882
WO_2019_104279_65	CACCAAGATTGGCTGAACGGCAAGAGTACAAAGTGCAAGGTGTCCAAAGGCCCTGCCT	1020
WO_2017_186928_A1_30587	caccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcagggtgagcaacaggccctggcc	942
WO_2019_104279_65	GCTCTATCGAGAAACCATCTCCAAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAAGTTTAC	1080
WO_2017_186928_A1_30587	gcccccatcgagaagaccatcagcaaggccaaaggccagcccaagagcccaaggtgtac	1002
WO_2019_104279_65	ACACTGCCTCCAAAGCAGGACGAGCTGACAAAGAACAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTC	1140
WO_2017_186928_A1_30587	accctgccccccagcagagacgagctgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtg	1062
WO_2019_104279_65	AAGGGCTTCTACCTTCCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGAAC	1200
WO_2017_186928_A1_30587	aagggcttctacccagcgacatcgccgtggagtgaggagagcaacggccagcccgagaac	1122
WO_2019_104279_65	AACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGGACAGCGACGGCTCATTCTTCTGTACAGCAAG	1260
WO_2017_186928_A1_30587	aactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggcagcttcttctgtacagcaag	1182
WO_2019_104279_65	CTGACAGTGAGCAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTACGTGCTCCGTGATGCAC	1320
WO_2017_186928_A1_30587	ctgaccgtggacaagagcagatggcagcagggcaacgtgttcagctgacgctgatgcac	1242
WO_2019_104279_65	GAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGTCTCCTG6CAATGA	1377
WO_2017_186928_A1_30587	gagggcctgcacaaccactacacccagaagagcctgagcctgagccccggc-----	1293

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2019_104279_65	100.00	91.11
2: WO_2017_186928_A1_30587	91.11	100.00

Alineamiento 1. Se enseña el alineamiento entre la SEQ ID NO: 65 reclamada en la solicitud y la SEQ ID NO: 30587 divulgada en el documento D1, donde se evidencia entre las secuencias un 91% de identidad.

Adicionalmente, D1 menciona una composición farmacéutica que comprende el ácido nucleico y un portador farmacéuticamente aceptable (Pág. 567, línea [1], Pág. 718, Reiv. 73).

La reivindicación dependiente 18 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

6.2. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 2 (NC2020/0007671 el 17 de enero de 2023) refiere a: “El ácido nucleico según la reivindicación 1, en donde la secuencia de



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

nucleótidos es al menos (...).” A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1
El ácido nucleico según la reivindicación 1	Un ácido nucleico que comprende (Pág. 62, Tabla 3)
en donde la secuencia de nucleótidos es al menos 95% idéntica a la secuencia de nucleótidos definida en cualquiera de (i) o (ii)	La SEQ ID NO: 30587 (Pág. 62, Tabla 3)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 2, ya que divulga un ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 30587 (Pág. 62, Tabla 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 2 y el ácido nucleico divulgado en D2, consiste en que la secuencia de nucleótidos es al menos 95% idéntica a la secuencia de nucleótidos con SEQ ID NO: 65.

No hay efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la reivindicación no reclama de manera clara y completa el objeto de la solicitud. Lo anterior considerando que, la reivindicación se refiere a porcentajes de identidad de “al menos 95” con la SEQ ID NO: 65, lo que no define los cambios específicos en las secuencias de nucleótidos que se relacionan con dicho porcentaje de identidad. Adicionalmente, el capítulo descriptivo Radicado N° NC2020/0007671 del 24 de junio de 2020, no evidencia pruebas técnicas que se puedan relacionar únicamente con el ácido nucleico reclamado, siendo que, esta Oficina encuentra que el objetivo de la invención, es un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende la SEQ ID NO: 65, un promotor CMV o CAG y la variante de la proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside en relación con una proteína de cápside AAV parental correspondiente en la que la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO: 14) (Figs.13A-B). Por lo anterior, no es posible relacionar pruebas técnicas de la descripción a la amplitud de materia reclamada, así como tampoco es posible relacionarlas pruebas técnicas únicamente a una secuencia de ácido nucleico.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ácido nucleico conocido en D1 con el fin de obtener un ácido nucleico alternativo?

Sin embargo, el mismo documento D1 ya se refiere a variantes de ácido nucleico que codifican para Aflibercept y menciona metodologías para la obtención de secuencias optimizadas por codones que codifican para Aflibercept y que corresponden con porcentajes de identidad de al menos 95% con la SEQ ID NO: 30587 (Pág. 533, Párr. [3], Pág. 534, Párr. [4]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una secuencia de nucleótidos que es al menos 95% idéntica a una secuencia de



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

aflibercept como en el documento D1 para así llegar al objeto de la reivindicación 2. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 3 a 4 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 5 (NC2020/0007671 el 17 de enero de 2023) refiere a: “Un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D2	D1
Un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende	Un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende (Ej. 2, Párr. [00203])	Un vector que comprende (Pág. 666, Ej. 1)
Un ácido nucleico al menos 90% idéntica a la SEQ ID NO: 65	Un ácido nucleico (Pág. 102, Reiv. 6)	Un vector que comprende (Pág. 666, Ej. 1)
En donde la secuencia de nucleótidos está unida operativamente a una secuencia control de expresión	En donde el ácido nucleico está unido a una secuencia de control de la expresión (Pág. 98, Párr. [00205])	La SEQ ID NO: 30587 (Pág. 62, Tabla 3)

D2 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5, ya que divulga un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende genes para una o más tipos de células en la retina, por ejemplo, para reemplazar un gen perdido o para corregir un defecto asociado a un gen mediante terapia génica (Resumen). Asimismo, este documento enseña metodologías para la selección de vectores de AAV con capacidad de transducir células retinianas en primates (Ejs. 1 a 3).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 5 y el vector de virus adenoasociado divulgado en D2, consiste en que el vector de la solicitud comprende un ácido nucleico que presenta al menos 90% de identidad con la SEQ ID NO: 65.

No hay efecto técnico asociado a dicha diferencia, dado que, la reivindicación no reclama de manera clara y completa el objeto de la solicitud. Lo anterior considerando que, la reivindicación se refiere a porcentajes de identidad de “al menos 90” con la SEQ ID NO: 65, lo que no define los cambios específicos en las secuencias de nucleótidos que se relacionan con dicho porcentaje de identidad. Además, la reivindicación no establece la estructura completa y específica del vector de AAV, así como tampoco la secuencia de control de expresión explorada. Por lo anterior, no es posible relacionar pruebas técnicas de la descripción a la amplitud de materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el AAV conocido en D2 con el fin de obtener un AAV alternativo?



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

Sin embargo, el documento D1 ya se refiere a una secuencia de aflibercept que es al menos 90% idéntica a la secuencia con SEQ ID NO: 65 reclamada en la solicitud (Ver alineamiento 1).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir una secuencia específica de aflibercept, que presenta al menos un 90% de identidad del documento D2 en el AAV de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 ya menciona: (i) un promotor de expresión CMV o CAG (Ej. 2, Párr. [00205]), (ii) una variante de la proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside en relación con una proteína de la cápside de AAV parental correspondiente (Pág. 39, Párr. [00121]), en donde la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos LAISDQTKHA (SEQ ID NO: 28) y una sustitución de aminoácidos P34A, (iii) una variante de la proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90% idéntica a la secuencia definida como SEQ ID NO:42 (Párr. 40, Párr. [00122]) y que comprende una inserción peptídica, en donde el péptido de inserción tiene una longitud de 7 a 10 aminoácidos y comprende la secuencia de aminoácidos Y₁Y₂ISDQTKHY₃, en donde cada Y₁-Y₃ se selecciona independientemente entre Ala, Leu, Gly, Ser, Thr, y Pro (Pág. 33, Párr. [00100]), (iv) una variante de la proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) en donde la proteína de la cápside AAV variante comprende una inserción peptídica de ISDQTKH (SEQ ID NO:14), en donde el sitio de inserción está entre los aminoácidos correspondientes a los aminoácidos 587 y 588 de VP1 de AAV2 (SEQ ID NO:2) o en la posición correspondiente en la proteína de la cápside de otro serotipo AAV (Pág. 38, Párr. [00118]), (iv) realizaciones de la variante de AAV en donde la cápside variante comprende un ARN de interferencia (Pág. 80, Párr. [00169]) y (v) un método de terapia génica para tratar una enfermedad de la retina (Pág. 88, Párr. [00181], Ej. 1, Párr. [00192]).

Las reivindicaciones dependientes 6 a 17 y 19 tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2017186928	1 y 18	Novedad
		2 a 17 y 19	Nivel Inventivo
D2	WO2017197355	2 a 17 y 19	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la modificación al título

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

El solicitante argumenta que "(...) Siguiendo la recomendación del examinador, se informa que el título se ha modificado para recitar: "UNA VARIANTE DE ÁCIDO NUCLEICO QUE COMPRENDE UNA SECUENCIA INHIBIDORA DEL GEN VEGF".

Al respecto se aclara que, la modificación al título sugerida previamente no se considera la más adecuada en vista de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio porque, no señala de manera clara y completa el objeto de la invención. En consecuencia, se sugiere el siguiente título: "UN VECTOR DE AAV RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UNA VARIANTE DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN INHIBIDOR DEL GEN VEGF-A".

Argumentos respecto a la modificación del capítulo reivindicatorio

El solicitante argumenta que "Con respecto a las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7, se ha modificado la reivindicación 1 indicando que la secuencia de nucleótidos de (i) y (ii) codifica para la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:66 o codifica para la secuencia de aminoácidos representada por los aminoácidos 27-458 de la SEQ ID NO:66, respectivamente. Como tal, las secuencias de nucleótidos de (i) y (ii) codifican, cada una, para un polipéptido completamente definido (y funcional). El experto en la materia puede determinar fácilmente las secuencias de nucleótidos que son por lo menos 90%, por lo menos 95% y por lo menos 99% idénticas a las secuencias de nucleótidos de (i) y (ii) y que codifican para la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:66 o los aminoácidos 27-458 de la SEQ ID NO:66. Además, la secuencia de nucleótidos que se establece como la SEQ ID NO:65 contiene 1377 nucleótidos. Como tal, la reivindicación 1 permite sólo 138, 69 o 14 diferencias con respecto a la secuencia de nucleótidos de la parte (i) y solo 130, 65 o 13 diferencias con respecto a la secuencia de nucleótidos de la parte (ii). Más aún, el requerimiento de que la secuencia de nucleótidos de la parte (iii) codifique para la secuencia de aminoácidos que se establece en la SEQ ID NO:66 (o los aminoácidos 27-458 de la misma) además restringe las diferencias permitidas en relación con las secuencias de referencia, debido a que las secuencias de nucleótidos de la parte (iii) deben codificar para exactamente los mismos polipéptidos que los codificados por las secuencias de nucleótidos de las partes (i) y (ii). Dicha diferencia mínima de secuencia sigue focalizando las reivindicaciones en las secuencias 'con codones optimizados' para el aflibercept, las que no son divulgadas ni sugeridas por el arte previo. Finalmente, respetuosamente se indica que el experto en la materia reconocería que es esperable que una secuencia de nucleótidos como se define en la parte (iii) de la reivindicación 1 retenga el efecto técnico demostrado por la SEQ ID NO:65 per se y podría confirmar que dichas secuencias retienen el efecto técnico sin demasiada experimentación usando el ensayo in vitro que se describe en la presente solicitud. Como tal, las reivindicaciones 1, 2, 3 y 7 cumplen con las nuevas pautas de examinación para las solicitudes relacionadas con anticuerpos que indican que la expresión de porcentaje de identidad puede estar permitida bajo ciertas circunstancias. En particular, las Pautas afirman que el porcentaje reivindicado debe estar justificado por los ejemplos y no debe afectar las partes esenciales de la molécula."

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

Al respecto se aclara que, en el capítulo reivindicatorio radicado N° NC2020/0007671 del 17 de enero de 2023 persisten objeciones por Art. 30. Toda vez que, se define el ácido nucleico mediante un resultado alcanzar al caracterizar el ácido nucleico por la secuencia de aminoácido que codifica. Además, se le reitera al solicitante que los porcentajes de identidad en las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 y 14 no permiten conocer las secuencias de nucleótidos concretas de las variantes de ácido nucleico reclamadas, dado que, tal como lo menciona el solicitante el número de variaciones posible en los nucleótidos de la secuencia que corresponde con los porcentajes de identidad mencionados es amplio, por lo que no permite distinguir el objeto reclamado del estado de la técnica. Sumado a lo anterior y contrario a lo mencionado por el solicitante, dichas variaciones en los nucleótidos pueden influir en el efecto técnico, requiriendo experimentación adicional en el técnico medianamente versado en la materia para determinar cuáles variaciones mantienen el efecto deseado.

Adicionalmente, respecto a *“las secuencias con codones optimizados”* a las que se refiere el solicitante, se le aclara que, la reivindicación reclama un producto, concretamente *“Un ácido nucleico”*, que debe ser caracterizado por su estructura, más no se refiere al proceso por el cual se obtuvo la secuencia de ácido nucleico.

El solicitante argumenta que *“El examinador señala que las reivindicaciones 15 y 16 no tienen sustento en la descripción porque no se evidencia que se haya explorado un vector de rAAV que comprenda un ARN de interferencia que inhiba la angiogénesis. En el Anexo 1 adjunto a este memorial se demuestra la eficacia tanto in vitro como in vivo de un rAAV que comprende un ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos de acuerdo con la reivindicación 1 y que además comprende una secuencia de nucleótidos que codifica para un ARN de interferencia contra VEGF-C”*.

Al respecto se aclara que, el capítulo descriptivo radicado N° NC2020/0007671 del 24 de junio de 2020, no relaciona modalidades que se puedan relacionar con el desarrollo de un vector de rAAV que comprenda además de la secuencia de SEQ ID NO: 65, una secuencia de nucleótidos que especifique un ARN de interferencia. Por lo anterior, la objeción por sustento se mantiene.

Argumentos respecto a la Novedad

El solicitante argumenta que *“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: (...)”*

Al respecto se reitera que, la solicitud no cumple con el requisito de novedad porque el documento D1 ya enseña una variante de ácido nucleico que comprende la SEQ ID NO: 30587, la cual presenta un 91% de identidad con la SEQ ID 65 de la solicitud (Ver Alineamiento 1. Cabe aclarar que, la reivindicación tiene el enlazador abierto *“comprende”*, por lo tanto, se interpreta que dicha secuencia de nucleótidos puede

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

contener más nucleótidos a únicamente los expuestos en la SEQ ID NO:65. Por lo que, la objeción se mantiene.

Argumentos respecto a Nivel Inventivo

El solicitante argumenta que *“El experto en la materia, simplemente con base en D1 y/o D2, no podría haber arribado al objeto que se reivindica en la presente sin un trabajo inventivo.*

En conjunto, los ejemplos de la presente solicitud demuestran que las secuencias de nucleótidos de la reivindicación 1 proveen una mejor expresión y logran el efecto técnico (bloquear la actividad del VEGF) en un tipo de célula retiniana humana relevante (RPE) (por ejemplo véanse las figuras 18-23). Como tal, estas secuencias se muestran como sorprendentemente útiles para tratar una variedad de trastornos retinianos mediados por VEGF en pacientes humanos.

El Ejemplo 4 describe la construcción de vectores de expresión rAAV anti-VEGF que incluyen las secuencias de nucleótidos que se especifican en la reivindicación 1 bajo el control de un promotor ubicuo. Notablemente, a estas secuencias se les han optimizado sus codones para una mejor expresión en células humanas. Se demuestra la expresión de las proteínas anti-VEGF en células HEK293.

El Ejemplo 5 confirma la expresión e identidad del agente anti-VEGF codificado (Figura 12A).

El Ejemplo 7 confirma que cada uno de los agentes anti-VEGF codificados (expresados a partir de células transfectadas) bloquea la unión del VEGF a su receptor (y por lo tanto, bloquea la función del VEGF), con curvas de inhibición de los agentes anti-VEGF codificados a la par con comparadores clínicos.

Los Ejemplos 8-12 describen la transducción de células del epitelio pigmentario retiniano (RPE), una célula retiniana relevante para la enfermedad en los trastornos retinianos asociados con el VEGF tales como la degeneración macular húmeda relacionada con la edad y la neovascularización coroidea, con un rAAV que comprende una proteína de la cápside de la SEQ ID NO:42 y que codifica para cada uno de los agentes anti-VEGF (es decir, que corresponde al rAAV que se define en la reivindicación 1). La transducción con cada uno de los vectores rAAV resultó en la no detección de VEGF en el medio debido a que el VEGF se unió completamente al agente anti-VEGF codificado (en comparación con el control, Figura 19), con la neutralización del VEGF observada para todas las proteínas anti-VEGF codificadas. Como evidencia confirmatoria del logro del efecto técnico mediado por las secuencias de nucleótidos de acuerdo con la reivindicación 1, se adjunta a la presente el Anexo 1, el cual describe experimentos in vitro en células RPE humanas relevantes para la enfermedad y en un modelo animal de primate no humano (NHP) clínicamente relevante, que demuestran una sólida expresión de los polipéptidos antiangiogénicos codificados por las secuencias de nucleótidos que se definen en la reivindicación 1 después de la transducción del rAAV como se define en la reivindicación

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

1, así como también una inhibición sustancialmente completa de la actividad del VEGFa en las células RPE humanas para cada uno de los polipéptidos. Los datos de NHP demuestran una expresión robusta y sostenida de los polipéptidos antiangiogénicos codificados por las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID Nos: 65 (aflibercept) que se definen en la reivindicación 1 después de la inyección intraocular del rAAV como se define en la reivindicación 1. Además, se demuestra que la inyección del rAAV en cada caso provee un tratamiento eficaz y seguro para los trastornos relacionados con el VEGFa tales como la degeneración macular húmeda relacionada con la edad y el edema macular diabético a todas las dosis probadas (1×10^{11} , 3×10^{11} , o 1×10^{12} vg), ya que no se detectaron lesiones de grado IV en los animales tratados después de las lesiones de neovascularización coroidea inducidas por láser (Anexo 2, Figura 6; comparar con el control de vehículo). Notablemente, la inducción con láser de las lesiones de neovascularización coroidea en los NHP es un modelo de neovascularización coroidea en humanos aceptado en el arte y un agente causal en cada uno de los trastornos que se especifican en las reivindicaciones de la presente.

En resumen, las reivindicaciones de la presente deben considerarse como inventivas por sobre D1 y D2 debido a que el objeto no es descrito ni sugerido por ninguna combinación de estas referencias y un experto en la materia no hubiese esperado en forma razonable conseguir el o los efectos técnicos superiores demostrados por la evidencia del expediente (...).

Al respecto se aclara que, la materia reclamada en la reivindicación 2 no cumple con el requisito de nivel inventivo a la luz del documento D1, dado que, dicha anterioridad ya divulga una secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 30587 y, además, menciona la optimización de secuencias de ácido nucleico que codifican la proteína de fusión de Aflibercept y a variantes de ácido nucleico que comprenden al menos 95% de identidad con la SEQ ID NO: 30587.

Adicionalmente, respecto a los efectos técnicos señalados por el solicitante, se aclara que estos no definen la materia reclamada en la reivindicación independiente, sino que la reivindicación debe ser caracterizada de manera completa y autosuficiente, señalando, la estructura específica del ácido nucleico explorado. En este punto, está Oficina encuentra que en los ejemplos 4, 5, 7, 8 a 12 mencionados por el solicitante, se relacionan con pruebas técnicas asociadas a un vector de rAAV que comprende un promotor CMV o CAG unido a una secuencia de nucleótidos que comprende la SEQ ID NO: 65 y una proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV) que comprende una inserción peptídica en el bucle GH de la proteína de la cápside, en relación con una proteína de cápside AAV parental correspondiente en la que la inserción del péptido comprende la secuencia de aminoácidos ISDQTKH (SEQ ID NO: 14).

Finalmente, esta Oficina aclara que mientras que las reivindicaciones independientes de producto no definan el objeto de la invención, es decir, el vector de AAV recombinante, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, funcionales y estructurales, no será posible relacionar algún efecto técnico a la materia reclamada y en consecuencia el aporte inventivo de la solución aportada.

Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

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.

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° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0007671		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/062478		26 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
27/11/2017				X					
Solicitante									
4D MOLECULAR 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 19					
Palabras clave utilizadas				Vector rAAV, inhibition, angiogenic, VEGF, SEQ ID NO: 65, aflibercept					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	C12N 7/00, A61K 35/76, C12N 15/86, A61K 9/00				
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	NC2018/0013255	06/12/2018	-	-			A		
ISA	WO2017197355	16/11/2017	2 a 17 y 19	Resumen, Ej. 2, Párr. [00205], Pág. 39, Párr. [00121], Párr. 40, Párr. [00122], Pág. 33, Párr. [00100] Pág. 38, Párr. [00118], Pág. 80, Párr. [00169], Pág. 88, Párr. [00181], Ej. 1, Párr. [00192]			Y		
	US20130078249	28/03/2013	-	-			A		
	US20140213769	31/07/2014	-	-			A		
Lens	WO2017186928	02/11/2017	1 y 18	Resumen, SEQ ID NO: 30587, Pág. 567, línea [1], Pág. 718, Reiv. 73, Pág. 533, Párr. [3], Pág. 534, Párr. [4]			X		
			2 a 17 y 19				Y		
Patbase	WO2009105669	27/08/2009	-	-			A		
	US2014336245	13/11/2014	-	-			A		
	US2003021776	30/01/2003	-	-			A		
	US2002081614	27/06/2002	-	-			A		
	US2006210539	21/09/2006	-	-			A		
	US2009264358	22/10/2009	-	-			A		
(2) Categorías de documentos citados									
"A" Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.					"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				



Oficio N° 3139 de 28 de febrero de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0007671

“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.	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: 06/02/2023	

