

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 ADENOSOCIADOS (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.20872** notificado en diciembre 21 de 2023 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1.Reivindicaciones

Con respecto a la claridad de las reivindicaciones, el Examinador señala lo siguiente:

- La reivindicación 1 no es clara porque, no define una molécula de ácido nucleico en términos de sus características técnicas esenciales funcionales completas, es decir mencionando que la secuencia de nucleótidos codifica un factor de coagulación.
- La reivindicación 1 no presenta sustento en la descripción, en razón a que define una molécula de ácido nucleico que comprende una primera repetición terminal invertida (ITR), una segunda ITR y un casete génico, en términos generales al indicar que la secuencia de nucleótidos presente en el casete génico codifica “una proteína terapéutica”, lo cual abarca un sinnúmero de posibilidades de proteínas terapéuticas las cuales no han sido contempladas ni exploradas por el solicitante y, resultan especulativas frente a su capacidad de tratar una enfermedad o afección hemorrágica en un sujeto que lo necesita. Se

le sugiere al solicitante limitar el objeto reclamado a una razonable generalización de las proteínas terapéuticas codificadas por el casete génico que se encuentran soportadas en el capítulo descriptivo.

- La reivindicación 3 no es clara porque presenta errores de redacción, en razón a que, menciona que la primera y/o la segunda ITR es derivada de “parvovirus eritrovirus B19” en lugar de indicar correctamente que es derivada “del parvovirus y eritrovirus B19”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes.
- La reivindicación 4 no es clara porque presenta errores de redacción, en razón a que, menciona que la primera y/o la segunda ITR es derivada de “parvovirus de Ganso (GPV)” en lugar de indicar correctamente que es derivada “del parvovirus de ganso Dependovirus (GPV)”. Se le sugiere al solicitante realizar las aclaraciones y modificaciones que considere pertinentes.
- La reivindicación 15 no es clara porque hace referencia a “fragmentos” de diferentes restos heterólogos tales como albúmina, regiones Fc de inmunoglobulinas, CTP, secuencia PAS entre otros, los cuales pueden incluir fragmentos no funcionales unidos a factores de coagulación. Se le sugiere al solicitante modificar la redacción de la mencionada reivindicación e indicar que los diferentes restos heterólogos incluyen “fragmentos funcionales de estos”.
- La reivindicación 17 no es clara porque menciona que el ácido nucleico “está formulado en combinación (...)”, lo cual incorpora elementos relacionados con un método de tratamiento, que está exceptuado de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el art 20 lit (d). Se le sugiere al solicitante eliminar dicha referencia.

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 14 reivindicaciones las cuales se encuentran debidamente soportadas en la descripción tal como fue originalmente presentada toda vez que no se adiciona materia nueva en el pliego reivindicatorio modificado y las objeciones formuladas se deben tener por superadas así:

- La reivindicación 1 se modifica para incorporar las limitaciones de las anteriores reivindicaciones 2-4 para caracterizar aún más las características estructurales de la molécula nucleica. El soporte para la reivindicación 1 modificada se puede

encontrar al menos en el Ejemplo 2b, el Ejemplo 3 y el Ejemplo 4.

- Las reivindicaciones 2-4 han sido eliminadas.
- La reivindicación 17 ha sido eliminada.
- Las reivindicaciones restantes han sido modificadas para mayor claridad conforme a las enseñanzas de la descripción tal como fue inicialmente presentada.

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, es claro que las objeciones formuladas por falta de claridad de las reivindicaciones se deben tener por superadas y que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Descripción

De acuerdo con el Examinador, el capítulo descriptivo no presenta evidencia técnica concreta y explícita que le permita reclamar “cualquier” molécula de ácido nucleico que comprenda un casete de expresión que codifique “cualquier” proteína terapéutica. Al respecto, se le reitera al solicitante 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.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

La reivindicación 1 del nuevo pliego reivindicatorio se limita a una molécula específica de ácido nucleico que comprende ITR flanqueantes específicos que consisten en "SEQ ID NOs: 167-176", así como un tipo específico de proteína terapéutica, es decir, "un factor de coagulación". En particular, ambas limitaciones de la reivindicación 1 se encuentran soportadas en los ejemplos 2b, 3 y 4. Además, vale la pena resaltar que la persona versada en la materia estaría en capacidad de limitar el alcance del nuevo pliego reivindicatorio conforme a la materia recitada y objeto de protección por cuanto las alternativas son razonables y finitas y no llevan a un número indeterminado de posibilidades, permitiéndole comparar la invención con los documentos del estado de la técnica. En este caso las expresiones objetadas si limitan las reivindicaciones a un número definido de posibilidades razonables según lo divulgado por la descripción de la solicitud y por lo tanto la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

3. Nivel Inventivo

De acuerdo con el Examinador, la materia objeto de protección en la presente solicitud de patente carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos Maxwell Ian H. et al, Methods (D1) y WO2017075619 (D2). En particular, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las enseñanzas para generar un vector recombinante de parvovirus (AAV) que comprende ITRs y un casete génico que codifica una proteína terapéutica, tal como el factor de coagulación FVIII del D2 y el vector parvovirus autónomo (virus no adenoasociado (VnoAA) de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

Las moléculas de ácido nucleico probadas en la descripción son solamente ejemplares. El principal concepto inventivo se refiere a las secuencias ITR no AAV, que se recitan en la reivindicación 1 modificada. Uno de los expertos en la técnica reconocería que un casete genético diferente que comprende, entre otros, promotores, potenciadores o elementos transcripcionales podría usarse como el casete genético flanqueado por las nuevas secuencias ITR. Las reivindicaciones no deben restringirse a la realización específica probada en la especificación, ya que esto es simplemente un ejemplo que demuestra la función de las secuencias ITR de la reivindicación 1 modificada. Además, la reivindicación 1 ha sido modificada para enumerar los componentes generales del casete genético, así como limitar el transgén a un factor de coagulación y el ITR a secuencias específicas de nucleótidos derivadas del parvovirus humano B19 (B19) o parvovirus del ganso (GPV).

De otro lado, vale la pena poner de presente lo siguiente:

D1 no enseña un ácido nucleico que comprenda las características recitadas en la reivindicación 1 modificada. En efecto, **D1** no divulga RTI que comprendan las secuencias específicas del SEQ ID NO: 167-176, como se cita en la reivindicación 1 modificada. Además, la molécula de ácido nucleico de D1 comprende una cápside, y por lo tanto **D1** no revela un ácido nucleico que cumple con la limitación "libre de cápside" de la reivindicación 1 (ver [0058]). Por último, se pone de presente que no existe enseñanza o sugerencia alguna en **D1** sobre un factor de coagulación. Por lo tanto, **D1** no enseña la molécula de ácido nucleico recitada en la reivindicación 1 modificada.

D2 no logra curar las deficiencias de **D1**. Al igual que **D1**, **D2** no enseña las secuencias del RTI que comprenden las secuencias específicas de SEQ ID NO: 167-176, como se recita en la reivindicación 1 modificada. Además, D2 también difiere de la invención en

que (a) los ITR de la molécula de ácido nucleico de D2 son ITR derivados de AAV y que (b) la molécula de ácido nucleico de **D2** comprende una cápside (Ver, por ejemplo, las reivindicaciones PCT 24, 25, 28 y 30 de **D2**; *ver también* la especificación en el párrafo [0018-0019] - es decir, D2 enseña que el serotipo AAV ITR puede ser diferente del serotipo de cápside AAV).

De tal manera que, las referencias citadas **D1** y **D2**, cada una por sí sola o combinadas, no enseñan ni sugieren las moléculas de ácido nucleico tal como se afirma en la acción oficial pendiente. Es claro que la presente invención es inventiva frente al estado de la técnica citado y respetuosamente se solicita a su Despacho otorgar la presente solicitud de patente, o si se considera que todavía hay razones para seguir objetando esta invención, se solicita expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos en contra de dichas objeciones.

4. 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.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones
- Comprobante de pago por concepto de modificación a las reivindicaciones

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. N° **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

P5390/mgm



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0002674
Recibo: 23-167878
Fecha: 18/04/2023

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
Ni: 800.174.641
Pago PSE No: 814643
CUS: 2032042459

Patente PCT

VECTORES DE VIRUS NO ADENOSOCIADOS (VNOAA) QUE EXPRESAN UN FACTOR DE COAGULACIÓN

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000