

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. NC2020/0007671

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“UN VECTOR DE AAV RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UNA VARIANTE DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN INHIBIDOR DEL GEN VEGF-A” (Nuevo Título).**

Solicitante: **4D MOLECULAR 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. 3139** notificado en marzo 1 de 2023, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

Conforme a las sugerencias del Examinador, se modifica el título de la presente solicitud de patente de la siguiente manera: **“UN VECTOR DE AAV RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UNA VARIANTE DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN INHIBIDOR DEL GEN VEGF-A”.**

2. Modificación a las Reivindicaciones

Con respecto a la claridad del pliego reivindicatorio, el Examinador señala lo siguiente:

- 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 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.

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 11 reivindicaciones y se pone de presente que la materia recitada se encuentra debidamente soportada en la descripción tal como fue originalmente presentada. En particular, se pone de presente que las siguientes modificaciones fueron realizadas:

- Se modificó la reivindicación 1 de manera de incorporar el objeto de las reivindicaciones anteriores 6 y 8 y de eliminar el ítem (iii).
- Las reivindicaciones anteriores 2-6, 8, 16 y 17 han sido eliminadas.

- Se modificó la reivindicación anterior 14 (ahora reivindicación 8) de manera de eliminar las referencias a porcentajes de identidad de secuencias.
- Se modificaron las reivindicaciones dependientes para ajustar la numeración y dependencias conforme a las modificaciones realizadas.

De otro lado, con respecto a la claridad del nuevo pliego reivindicatorio se aclara lo siguiente:

En el Informe del Examinador se alega que el objeto de la reivindicación 1 no está claro y se requiere que la reivindicación 1 sea modificada para incluir características que el Examinador considera que son esenciales. Aunque el Solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con el Examinador, únicamente para acelerar la tramitación de esta solicitud, la reivindicación 1 se modificó de manera de incorporar el objeto de las reivindicaciones anteriores 6 y 8. De esta manera, la reivindicación 1 tal como se encuentra actualmente redactada se refiere a un rAAV que comprende las características que el Examinador indica que son esenciales.

Con respecto a la secuencia de nucleótidos de la parte (iii) de la reivindicación 1, aunque el Solicitante no está de acuerdo con el Examinador, la parte (iii) de la reivindicación 1 se eliminó únicamente para acelerar la tramitación de esta solicitud. Acorde a lo modificado, la objeción de claridad respecto a la reivindicación principal se ve superada. A este respecto, vale la pena resaltar que la reivindicación 1, tal como se la ha modificado, ahora tiene un alcance significativamente más limitado que la reivindicación 1 de la correspondiente solicitud europea 18881166.5, ahora concedida como EP3717636B1.

Con respecto a las objeciones planteadas a los porcentajes de identidad de secuencias en las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 y 14, obsérvese que las reivindicaciones anteriores 2, 3 y 8 han sido eliminadas, y se han eliminado las referencias a porcentajes de identidad de secuencias en la reivindicación anterior 14 (ahora reivindicación 8), sin que estos cambios representen renuncia a la materia originalmente solicitada.

Así entonces, las objeciones formuladas por falta de claridad se deben tener por superadas.

3. Descripción

El Examinador señala lo siguiente:

- 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 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”.

A este respecto, se pone de presente que el Examinador sostiene que el capítulo descriptivo de la solicitud no presenta un desarrollo concreto ni explícito que incluya porcentajes de identidad. Si bien el Solicitante respetuosamente disiente con la opinión del Examinador, los porcentajes de identidad de secuencias han sido eliminados del pliego reivindicatorio que se acompaña. De esta manera, las objeciones planteadas al respecto se tornan irrelevantes.

4. Novedad y Nivel inventivo

El Examinador se refiere a D1 (WO2017186928) y D2 (WO2017197355) alegando que supuestamente destruyen la novedad y/o actividad inventiva de las reivindicaciones pendientes. El Solicitante no está de acuerdo con el Examinador debido a, al menos, las razones que se exponen a continuación.

El objeto de la reivindicación 1 se refiere a una secuencia de codones optimizados que codifica al aflibercept basada en el uso de un algoritmo patentado que toma en consideración una variedad de parámetros y muestra una expresión y actividad anti-

VEGF mejoradas en células humanas relevantes para la enfermedad, según se expone a continuación.

En D1 se describe la secuencia del aflibercept, que es idéntica en un 91% a la secuencia que se reivindica actualmente. En D1 no se enseña ni sugiere una secuencia de aflibercept con codones optimizados, y mucho menos la secuencia que se reivindica actualmente.

Aunque en D2 se describen proteínas variantes de la cápside de AAV que confieren una infectividad mejorada de las células de la retina de primates, no se describe ni sugiere el objeto de la reivindicación 1.

Partiendo de D1 y/o D2, un especialista en la materia simplemente no podría haber llegado al objeto de la presente invención sin realizar una actividad inventiva.

Contrariamente a lo que alega el Examinador, en la presente descripción se demuestra un efecto técnico tanto in vitro como in vivo para la secuencia que se reivindica actualmente.

Como se señaló anteriormente, en los ejemplos de la presente solicitud se demuestra que las secuencias de nucleótidos de la reivindicación 1 proveen una expresión mejorada y logran el efecto técnico (bloqueando la actividad de VEGF) en un tipo de célula retinal humana (RPE) relevante (por ejemplo, véase la figura 18-23). Por lo tanto, se muestra que estas secuencias son sorprendentemente útiles para tratar una variedad de trastornos de la retina mediados por el VEGF en sujetos humanos.

En el Anexo 1 (presentado junto con la respuesta a la acción oficial anterior) se demuestra que el virus de rAAV de acuerdo con la reivindicación 1 provee una expresión sólida y sostenida de los polipéptidos antiangiogénicos codificados por las secuencias de nucleótidos de las SEQ ID NO: 65 (aflibercept) definidas en la reivindicación 1. Además, se muestra que la inyección de rAAV provee en cada caso un tratamiento eficaz y seguro para los trastornos relacionados con el VEGFa, tales como la DMAE húmeda y el edema macular diabético en todos los niveles de dosis que se probaron (1×10^{11} , 3×10^{11} o 1×10^{12} vg), ya que en los animales tratados no se detectaron lesiones de grado IV después de las lesiones neovasculares coroideas inducidas por láser (Anexo 1, Figura 6; comparar con el control del vehículo). En particular, la inducción con láser de lesiones neovasculares coroideas en primates no humanos es un modelo aceptado en la técnica de neovascularización

coroidea en humanos y un agente causal en cada uno de los trastornos que se especifican en las presentes reivindicaciones

Por último, el virus rAAV que se reivindica actualmente ha demostrado una mejora clínicamente significativa en pacientes humanos con DMAE húmeda tanto en la reducción del espesor medio del subcampo central (CST), la agudeza visual mejor corregida (BCVA) estable y la reducción en las inyecciones suplementarias de anti-VEGF después de una única dosis intravítrea del vector rAAV. Véase el comunicado de prensa adjunto.

En resumen, las presentes reivindicaciones se deben considerar inventivas respecto de D1 y D2 ya que estas referencias no describen ni sugieren el objeto mediante ninguna combinación y un especialista en la materia no habría esperado razonablemente lograr los efectos técnicos superiores demostrados por las pruebas que constan.

Patentes concedidas en el extranjero

Si bien se reconoce la independencia de las autoridades intervinientes en cada una de las tramitaciones de las patentes de la familia, se enfatiza nuevamente que se ha reconocido la patentabilidad de materia aún más amplia que la de las reivindicaciones que se acompañan en los EE.UU. como Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional (ISA) en relación a la solicitud PCT/US2018/062478 (de la cual la presente solicitud corresponde a la fase nacional colombiana) y también ha sido declarada patentable por sobre D2 por la División de Examen de la EPO con relación a la correspondiente solicitud europea N° EP 18881166.5 (la fase nacional europea de PCT/US2018/062478 ahora concedida como EP3717636B1). En resumen, dos autoridades Examinadoras distintas ya han encontrado que reivindicaciones más amplias que las actualmente solicitadas son novedosas y presentan actividad inventiva por sobre la misma referencia primaria del estado del arte citada por el presente Examinador. Se entiende que, consecuentemente, el Examinador tendría la carga de proveer una base fáctica y legal para concluir que el objeto reivindicado carece de actividad inventiva. Al hacerlo, el Examinador debería exponer sus hallazgos y los fundamentos de los mismos, de acuerdo con el respaldo de la evidencia aportada al expediente, y expresar la forma en que aplica la ley. Respetuosamente, en el presente caso el Examinador no ha explicado una justificación clara y basada en hechos para determinar que el objeto que se reivindica actualmente carece de actividad inventiva, una conclusión que es notablemente

contraria a las conclusiones de dos autoridades distintas en vista de la misma evidencia aportada.

En vista de lo anterior, las reivindicaciones modificadas cumplen con el requisito de novedad y nivel inventivo establecido en los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la CAN.

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 11 reivindicaciones
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señor Director,



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

P5450/mgm



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0007671
Recibo: 23-177552
Fecha: 23/05/2023

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 828207
CUS: 2095960043

Patente PCT
CÁPSIDES VARIANTES DE VIRUS ADENOASOCIADOS Y SU USO PARA INHIBIR LA ANGIOGÉNESIS

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