



Señora

Edna Marcela Ramírez Orozco

Directora de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Solicitud de PCT Patente de Invención denominada
**“COMBINACIÓN DE FACTOR VII Y DE UN
ANTICUERPO BIESPECÍFICO DIRIGIDO CONTRA LOS
FACTORES IX Y X”**

Asunto: Respuesta al oficio No. 5014 del 27 de marzo de 2023

Expediente No. NC2021/0000087

Juan Carlos Cuesta Quintero, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mí firma, obrando en mi calidad de apoderado de **LABORATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES**, doy respuesta al Oficio No. 5014 del 27 de mayo de 2023, bajo los siguientes términos:

1. Excepción a la patentabilidad

El examinador objeta la patentabilidad de la reivindicación 12, argumentando que la misma se refiere a un método de tratamiento. Con el fin de subsanar la objeción del examinador, se adjunta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se ha eliminado dicha reivindicación.

2. Reivindicaciones relativas al uso

El examinador argumenta que las reivindicaciones 5 a 10 y 13 no se consideran patentables, teniendo en cuenta que reclaman el uso de la combinación reclamada en las reivindicaciones que las preceden.

Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han eliminado las reivindicaciones objetadas.



3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El examinador objeta el título de la solicitud, argumentando que el mismo refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, Con el fin de subsanar la objeción del examinador, el solicitante acepta la sugerencia y modifica el título a:

“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN FACTOR VII TRANSGÉNICO, UN ANTICUERPO MULTIESPECÍFICO DIRIGIDO CONTRA EL FACTOR IX Y EL FACTOR X Y EXCIPIENTES FARMACÉUTICAMENTE ACEPTABLES”

3.2. Reivindicaciones

El examinador objeta la claridad de las reivindicaciones argumentando lo siguiente:

“La reivindicación 1 no es clara, porque aparentemente se pretende reclamar una composición farmacéutica, pero no se observan características técnicas relacionadas con los excipientes que así la soporten. Al revisar el capítulo descriptivo, se observa que las composiciones se encuentran formuladas junto con arginina, isoleucina, lisina, glicina, citrato trisódico o cloruro de calcio y polisorbato 80 o polisorbato 20. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias.

La reivindicación 1 además no es concisa, porque no se señalan las cantidades de cada uno de los principios activos y de los excipientes, tal como se encuentra en el sustento del capítulo descriptivo. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es concisa cuando reclama: “Factor VII transgénico, y b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X.”, ya que con esta definición general se podrían presentar múltiples opciones de diferentes composiciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. Se sugiere señalar específicamente los principios activos que harían parte de la composición y las cantidades de ellos y de sus excipientes.

Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras cuando reclaman: “en la que dicho factor VII transgénico es un factor VII humano procedente de una producción por células epiteliales de las glándulas mamarias de un mamífero no humano transgénico” y “en la que dicho mamífero transgénico es el conejo”, ya que estas no son características técnicas que definan la composición sino que más bien correspondería a la procedencia del factor VII. Se sugiere eliminar las reivindicaciones 2 y 3.



La reivindicación 11 no es clara porque no se comprende si como se encuentra reclamada se está refiriendo el solicitante a un kit de partes o no, ya que dicho “kit” resulta impreciso al no señalar las características técnicas esenciales del mismo, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico. En este tipo de reivindicaciones además se debe tener en cuenta que la sola asociación de componentes (o simple agregación) en sí no la convierte en una unidad funcional en la cual una interacción directa, denominada sinergia entre los componentes, es necesaria para el propósito final. Por lo tanto, la reivindicación dirigida a proteger un kit-de-partes de cumplir con un requisito esencial como es que el centro de la invención sea una combinación nueva e inventiva de dos o más compuestos conocidos que provienen de preparaciones independientes para una finalidad terapéutica específica, en la que el producto será comercializado en forma de kit-de-partes. Se sugiere definir adecuadamente el kit de partes.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se han hecho las siguientes correcciones y modificaciones:

La **reivindicación 1** se ha modificado para especificar que:

- el factor VII transgénico se encuentra en una concentración menor o igual a 105 nM. Base para dicha modificación se encuentra en la solicitud originalmente presentada, por ejemplo, en la página 9, líneas 18-19; y
- el anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X se encuentra a una concentración menor de 600 nM. La base para dicha modificación se encuentra en la solicitud originalmente presentada, por ejemplo, en la página 9, líneas 21-21.

La **reivindicación 5** (reivindicación 11 original) se ha modificado de la misma manera que la reivindicación 1, especificando que el factor VII transgénico se encuentra en una concentración menor o igual a 105 nM, y el anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X se encuentra a una concentración menor de 600 nM.

En esta solicitud, a menos que se indique expresamente lo contrario, la cancelación, el abandono o la enmienda de cualquier reivindicación o cualquier enmienda de la descripción no equivale al abandono de dicha materia, y el solicitante se reserva el derecho de incluir dicha materia, más adelante, en esta solicitud, o en una o más solicitudes divisionales. Además, el solicitante se reserva el derecho de presentar solicitudes divisionales con respecto a cualquier materia comprendida en la solicitud originalmente presentada.

Adicionalmente, el nuevo set de reivindicaciones modificado está completamente contenido en la memoria originalmente presentada, por lo tanto, no adiciona materia.



Asimismo, el solicitante presenta las siguientes observaciones y aclaraciones en relación con las objeciones del examinador:

- a. El Examinador ha objetado la reivindicación 1 por falta de claridad al no describir los excipientes que forman parte de la misma como se describe en el capítulo descriptivo. Adicionalmente se objeta la reivindicación 1 por falta de concisión porque no se señalan las cantidades de cada uno de los principios activos y de los excipientes. Adicionalmente, la reivindicación 1 no es concisa cuando reclama: *“Factor VII transgénico, y b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X.”*, ya que con esta definición general se podrían presentar múltiples opciones de diferentes composiciones que no encuentran sustento en el capítulo descriptivo. El Examinador solicita señalar específicamente los principios activos que harían parte de la composición y las cantidades de ellos y de sus excipientes.

La reivindicación 1 se ha modificado especificando, tal y como ha sugerido el examinador la concentración de los principios activos que forman parte de la misma. Así, la nueva reivindicación 1 especifica que el factor VII transgénico se encuentra en una concentración menor o igual a 105 nM, y el anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X se encuentra a una concentración menor de 600 nM. Dicha modificación hace que la nueva reivindicación 1 modificada está claramente definida por sus **características técnicas esenciales**, ya que ahora claramente se indican los principios activos y la concentración de los mismos.

Adicionalmente, cabe señalar que los términos: *“Factor VII transgénico, y b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X”*, aunque son términos generales que engloban diferentes opciones, en ningún momento son términos no concisos, ya que el experto en la materia en el campo de la presente invención sabe y conoce que cualquiera de dichas opciones que se engloban dentro de la definición de *“Factor VII transgénico, y b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X”*, quedan englobadas por el alcance de la presente invención y de la nueva reivindicación 1, mientras no se demuestre que alguno de dichos compuestos que se engloban en dichas definiciones no llevan a cabo el efecto técnico descrito en la presente invención. Por lo tanto, el Solicitante respetuosamente considera que a no ser que se encuentre en el estado de la técnica un documento que obligue a limitar dichos ingredientes a compuestos concretos, el Examinador no debería “obligar” al Solicitante a limitar su invención de manera indebida.

Respetuosamente, el solicitante se permite indicar que en el punto 2.6.7 Soporte en la descripción de las GE se menciona lo siguiente:

*“El examinador tendrá en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y concisas y **estar sustentadas en la descripción.***



Cada una de las reivindicaciones debe contener la solución técnica que se desea proteger, y la persona del oficio normalmente versada en la materia debe poder llevarla a cabo directamente, o por generalización del contenido divulgado en la descripción.

***Las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción.** La generalización no puede ir más allá del alcance de ese contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción. Para determinar si la generalización es apropiada, el examinador debe basarse en el estado de la técnica. Cuando la invención corresponde a un nuevo campo tecnológico, la generalización puede ser más amplia que cuando la invención está relacionada con un avance en una tecnología conocida.*

Por favor note el Examinador que se dice divulgado en la descripción, es decir, no solo los ejemplos. Al generalizar se le debe permitir al Solicitante cubrir alternativas obvias para cualquier tercero que conozca el campo técnico, para darle al solicitante una protección justa y razonable, acorde a su esfuerzo inventivo y su contribución al estado de la técnica al divulgar su invención. Esto es, el Examinador no debería con todo el respecto olvidar el sentido mismo de las patentes: en patentes una reivindicación no debería ser tan limitada (estrecha) como para privar al solicitante de una justa recompensa de protección de su invención, a cambio de divulgarla. Así se le deberá permitir al Solicitante cubrir todas las modificaciones obvias, equivalentes a la invención, sino resulta evidente que cualquier tercera persona podría fácilmente sustituir un elemento de la reivindicación por otro equivalente, reproducir la invención, y así abusar con total impunidad del esfuerzo inventor del solicitante sin infringir la patente. Es decir, el sentido de la patente es conferirle al solicitante una protección justa y acorde a lo inventado, proporcional, a cambio de divulgar su invención para que la técnica avance a partir de lo logrado por él.

Es más, en las GE se menciona lo siguiente:

“2.6.5.4 Características esenciales

Las reivindicaciones deben contener todas las características técnicas esenciales de la invención. Por lo tanto, el examinador las debe extraer para efectos del estudio de comparación con el estado de la técnica.

Así entonces, las características técnicas esenciales son las que definen la invención, las que la hacen (o deberían hacerla) diferente del estado de la técnica y, por tanto, constituyen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.

Si una reivindicación independiente contiene todas las características técnicas esenciales de la invención, el examinador no deberá requerir que mencione también otras características estructurales.”

En vista de lo anteriormente mencionado, el Solicitante respetuosamente considera que a la luz de la información incluida en la guía de examen, el examinador no debería “obligar” al



Solicitante ni a limitar los ingredientes a compuestos concretos y específicos, y mucho menos a incluir un listado de excipientes y su concentración en la reivindicación 1 independientes, ya que estaría “obligando” al Solicitante a incluir características no esenciales en la reivindicación 1 que limitarían el alcance de protección al que tiene derecho el Solicitante. Por lo tanto, el Solicitante considera que las reivindicaciones presentadas representan una generalización razonable de los ejemplos, que son representativos de las composiciones farmacéuticas de acuerdo a las GE, y que dichas composiciones farmacéuticas encuentran soporte en la descripción de la solicitud, y que una persona experta puede perfectamente reproducir la invención actualmente reivindicada. Además, la nueva reivindicación 1 comprende todas las características técnicas esenciales necesarias para definir la invención reivindicada y no es necesario que se mencionen otras que no son esenciales.

Así, teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, el Solicitante, respetuosamente considera que la nueva reivindicación 1 es clara y concisa estando claramente definida por sus características esenciales, sus principios activos a la concentración específica de los mismos.

En consecuencia, en base a las modificaciones llevadas a cabo en el nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas, y a la luz de los argumentos esgrimidos en el presente documentos, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado superada.

- b. El Examinador ha objetado que las reivindicaciones 2 y 3 no son claras ya que se refieren a características que no definen la composición, sino que se refieren a la procedencia del factor VII.

El Solicitante respetuosamente difiere de la opinión del Examinador ya que claramente la materia definida en las reivindicaciones 2 y 3 se refiere a materia de carácter técnico que definen de manera más específica los componentes de la composición farmacéutica reivindicada. Concretamente, la reivindicación 2 especifica que el Factor VII transgénico es humano y además su procedencia específica. Por tanto, dicha reivindicación 2 está especificando y limitando el alcance de la reivindicación a que unos de los ingredientes esenciales de la composición farmacéutica reivindicada en la presente invención, el Factor VII transgénico tiene que ser humano y proceder de células epiteliales de las glándulas mamarias de un mamífero no humano transgénico.

Por otro lado, la reivindicación 3 también se refiere a características técnicas que definen en mayor medida la materia de la reivindicación 2, y es que dicho mamífero no humano transgénico es el conejo.



Por lo tanto, las características de las reivindicaciones 2 y 3 son características técnicas claras y concisas que definen más específicamente uno de los ingredientes de la composición farmacéutica de la invención, el factor VII transgénico.

El Solicitante desea manifestar Adicionalmente que si, por ejemplo, en el estado de la técnica es conocida una composición farmacéutica que comprende un factor VII transgénico, por ejemplo, murino, que procede de una producción de células epiteliales de las glándulas mamarias de un mamífero no humano transgénico que no sea un conejo, dicha composición farmacéutica no se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones 2 y 3, ya que clara y concisamente, dichas reivindicaciones definen de manera clara y concisa como debe ser el factor VII transgénico de la presente invención.

Por los motivos expuestos anteriormente, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada y no aplica al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

- c. El Examinador ha objetado que la reivindicación 11 carece de claridad porque no señalar las características técnicas esenciales del kit reivindicado, es decir, que esté conformado por componentes que provienen de preparaciones individuales, donde tales componentes forman una unidad funcional (combinación verdadera) dirigida a un único propósito o efecto técnico.

El Solicitante nuevamente vuelve a diferir de la opinión del Examinador ya que considera que la materia de la reivindicación 5 (reivindicación 11 original) es completamente clara al hacer referencia a un kit definido por sus características técnicas que son la presencia de dos recipientes, en donde cada uno de dichos recipientes contiene un principio activo específico y definido por la concentración del mismo, siendo dichos principios activos los mismos que la composición farmacéutica de la reivindicación 1, para adecuar el alcance de ambas reivindicaciones. Por tanto, los principios activos que se encuentran en el kit de la reivindicación 5 son el factor VII transgénico a una concentración menor o igual a 105 nM, y el anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X a una concentración menor de 600 nM.

Adicionalmente a lo anteriormente señalado, el Solicitante desea manifestar que el kit de la presente invención, tal y como sugieren las GE (ver página 137, punto 7.8 Kit de partes) forma una unidad funcional (combinación verdadera) y va dirigida a un propósito final o efecto técnico. Dicha unidad funcional presenta una **sinergia** o interacción entre los elementos que es necesaria para el propósito final o efecto técnico. Dicha sinergia es demostrada en la presente solicitud de patente y más adelante en el apartado de actividad inventiva se discute en mayor profundidad.



Por los motivos expuestos anteriormente, el Solicitante respetuosamente considera que la presente objeción ha quedado solventada y no aplica al nuevo conjunto de reivindicaciones modificadas que acompaña al presente escrito.

3.3. Descripción

El examinador objeta la suficiencia de la descripción, argumentando que no se observa ninguna composición farmacéutica que comprenda tanto los principios activos como sus excipientes (con sus respectivas cantidades) probada o ensayada para demostrar algún efecto técnico. De hecho en el capítulo descriptivo se señala lo siguiente: *“en formas adaptadas para una administración separada a dicho paciente.”* (ver apartes de las páginas 5, 11, 31, 47 y 48).

En primer lugar, el Solicitante desea señalar que está en total desacuerdo con la conclusión a la que ha llegado el Examinador por los motivos que se señalan a continuación.

La descripción originalmente presentada, apoya y soporta la coadministración de los dos principios activos de la composición farmacéutica y del kit de la presente invención, tanto si están formulados como composiciones farmacéuticas separadas o dentro de la misma composición farmacéutica, véase, por ejemplo, la página 4, líneas 22 a 24 y la página 4, línea 25 a la página 5, líneas 1-2. A continuación se reproduce dicha información para facilidad del Examinador (el subrayado y negrita se ha incluido para dar énfasis):

*“Preferentemente, el producto de combinación está en forma de una **composición farmacéutica que comprende, al mismo tiempo, el factor VII transgénico y dicho anticuerpo.***

De manera alternativa, el factor VII transgénico y el anticuerpo están en forma de composiciones separadas, adaptadas para una administración simultánea o independiente (por ejemplo secuencial) al paciente.”

Aunque las pruebas mostradas en los Ejemplos se realizaron con formulaciones separadas probadas en combinación, es evidente que dichas pruebas apoyan igualmente una combinación de los dos ingredientes dentro de la misma formulación. Véase, por ejemplo, el Ejemplo 5, que demostró que Sevenfact® (un FVII activado transgénico) y Hemlibra® (anticuerpo anti FIX y FX) utilizados en combinación tienen un **efecto sinérgico** sobre la generación de trombina.

El Solicitante además considera respetuosamente que el Examinador no ha expuesto ningún razonamiento científico que explique por qué estos dos principios activos podrían comportarse de forma diferente cuando se formulan en una única composición, respecto de los resultados mostrados en el Ejemplo 5 de la presente solicitud de patente, donde utilizados en combinación tienen un **efecto sinérgico** sobre la generación de trombina. De hecho, la **sinergia** observada y demostrada en la presente solicitud de patente depende de la presencia de los dos principios



activos, independientemente de si se encuentran en formulaciones separadas o en una única formulación.

En consecuencia, en base a los argumentos expuestos anteriormente, el Solicitante respetuosamente considera que la descripción de la presente invención divulga la materia reivindicada de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla o reproducirla. Por lo tanto, la presente objeción ha quedado solventada.

4. Examen de patentabilidad

4.1. Nivel Inventivo

El examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de las enseñanzas de D1 en combinación con lo divulgado por D2, argumentando lo siguiente:

“La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y la combinación divulgada en el documento D1, consiste en que se encuentran en una composición farmacéutica.

No hay evidencia de que proponer una composición farmacéutica genere algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de la combinación del documento D1, puesto que a partir de la información del capítulo descriptivo no es posible determinarlo. Tal como se mencionó previamente, no existe evidencia de que alguna composición farmacéutica se haya probado o ensayado para demostrar algún efecto técnico, al contrario en el capítulo descriptivo inclusive se habla de que se pueden administrar los dos principios activos por separado o de manera secuencial e independiente y en ningún caso junto con los excipientes que se señalan en el capítulo descriptivo.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la combinación conocida en el documento D1, para proporcionar una composición farmacéutica que comprenda Factor VII transgénico y un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X?

Sin embargo, proponer una composición farmacéutica que comprenda Factor VII transgénico y un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X ya se sugería en el documento D2, en el cual se conocen distintas composiciones farmacéuticas para prevenir y/o tratar el sangrado, una enfermedad que acompaña al sangrado o una enfermedad causada por el sangrado, que



comprende una molécula de unión a antígeno biespecífica que reconoce (a) el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX de coagulación sanguínea activado y (b) el factor X de coagulación sanguínea y/o el factor X de coagulación sanguínea activado según a un régimen de dosificación dado, la hemorragia, una enfermedad que acompaña a la hemorragia o una enfermedad provocada por una hemorragia pueden prevenirse y/o tratarse de forma más eficaz y que pueden comprender: emicizumab de 20 mg/ml a 180 mg/ml; - poloxámero 188 0,2 mg/ml a 1 mg/ml; - tampón histidina-ácido aspártico de 10 mM a 40 mM; - arginina de 100 mM a 300 mM (párr. [0035]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a proponer una composición farmacéutica como la conocida en el documento D2 tomando los principios activos combinados del documento D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.”

Con el fin de subsanar las objeciones del examinador, el solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio junto con las siguientes observaciones y aclaraciones:

El Solicitante difiere de la opinión del Examinador y expone a continuación los argumentos a favor de la actividad inventiva de la presente invención definida en las reivindicaciones 1 a 5, a la luz del estado de la técnica citado, D1 y D2.

D1 ha sido considerado por el Examinador como el documento más cercano a la presente invención. D1 divulga la combinación de un Factor VIIa recombinante con un anticuerpo anti-Factor IX y Factor X (SIA), y los resultados obtenidos ponen de manifiesto un mero efecto aditivo para dicha combinación. D1 concluye que la combinación de SIA con un concentrado del complejo de protombina activado (aPCC) era más prometedora. Véase la página 1589, columna izquierda (énfasis añadido):

*“Interestingly, when **SIA** was **combined with rFVIIa**, the result was an **additive increase** in TG that did not reach the normal physiological range of TG. However, the effect of **combining SIA with aPCC** was **synergistic** to a level beyond the normal physiologic range of TG. Statistical analysis showed that there is neither a difference between the single reagents 600 nM SIA and 0.5 U/mL FEIBA or 1.75 µg/mL rFVIIa, nor for the rFVIIa -SIA combination in all four test systems. Only for the FEIBA -SIA combination compared to FEIBA alone a significant difference was revealed. There may be several factors affecting the activity resulting from these combinations, one of which is the mechanism of action of SIA and the composition of aPCC, as described above. Concomitant use of aPCC and SIA causes increased levels of enzyme (FIXa) and substrate (FX).”*

Cuya traducción al castellano es:



“Curiosamente, cuando se combinó SIA con rFVIIa, el resultado fue un aumento aditivo de los TG que no alcanzó el rango fisiológico normal de TG. Sin embargo, el efecto de combinar SIA con aPCC fue sinérgico hasta un nivel superior al rango fisiológico normal de TG. El análisis estadístico mostró que no hay diferencia entre los reactivos individuales 600 nM SIA y 0,5 U/mL FEIBA o 1,75 µg/mL rFVIIa, ni para la combinación rFVIIa -SIA en los cuatro sistemas de prueba. Sólo en el caso de la combinación FEIBA -SIA en comparación con la FEIBA sola se reveló una diferencia significativa. Puede haber varios factores que afecten a la actividad resultante de estas combinaciones, uno de los cuales es el mecanismo de acción del SIA y la composición del aPCC, como se ha descrito anteriormente. El uso concomitante de aPCC y SIA provoca un aumento de los niveles de enzima (FIXa) y sustrato (FX).

Adicionalmente a lo anteriormente mencionado, también parece que el Examinador pasó por alto el hecho de que D1 divulga un Factor VIIa recombinante obtenido a partir de un cultivo celular. Véase la Tabla 1, y la sección de Materiales, página 1581 de D1.

Con base en la información anteriormente mencionada, la diferencia entre la presente invención y D1 es que la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un Factor VII transgénico, es decir, un Factor VII obtenido de un animal transgénico no humano, y no de un cultivo celular como el Factor VII de D1.

Esta diferencia no es trivial, tal y como se menciona explícitamente en la solicitud originalmente presentada. El perfil de glicosilación del Factor VIIa transgénico es diferente del perfil de glicosilación de un Factor VIIa recombinante procedente de un cultivo celular. Véanse las páginas 15, línea 17 a la página 6 a 18, línea 24 de la solicitud originalmente presentada, como ejemplo se muestra a continuación la información incluida en la página 15, línea 17 a página 16, línea 1:

*“El factor VII transgénico de utilidad en este punto tiene características de modificaciones posteriores a la traducción. En particular, se trata de modificaciones de la glucosilación, tales como dos sitios de N-glucosilación con un índice cero o muy bajo de Gal α 1,3Gal en la composición de FVII, o incluso bastante bajo para no ser inmunógeno. Por el contrario, el FVII descrito en este documento no es un FVII plasmático, es decir, que no es un producto purificado a partir de plasma humano o animal. Más particularmente, el FVII transgénico de utilidad en este punto tiene modificaciones posteriores a la traducción, así como dos sitios de O-glucosilación con motivos glucémicos definidos, una γ -carboxilación y puentes disulfuro específicos.
[...]*”

Al utilizar un Factor VIIa transgénico en lugar de un Factor VIIa recombinante procedente de un cultivo celular con anticuerpos anti-FIX y FX (SIA), los inventores han convertido un mero efecto aditivo en un efecto sinérgico, tal y como se demuestra en los resultados mostrados en las **Tablas 3 y 4** de la solicitud originalmente presentada. Dicho **efecto sinérgico** es sorprendente



y **no** se podía esperar fácilmente, **ni** se deriva en ningún momento, del estado de la técnica citado.

Por lo tanto, por todas las razones y argumentos expuestos en el presente documento, el Solicitante considera que la nueva reivindicación 1 es inventiva a la luz de la información descrita en los documentos **D1 y D2**. De la misma manera, las reivindicaciones 2 a 5, que dependen directa o indirectamente de la nueva reivindicación 1, también presentan actividad inventiva frente a **D1 y D2**.

El solicitante considera subsanadas las objeciones con el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos ahora presentados.

Adicionalmente, respetuosamente, se llama la atención del Examinador al hecho de que la Oficina de Patentes Europea (EPO) ha concedido la presente solicitud hermana en Europa (EP3806891 B1) a la luz del mismo estado de la técnica, con un alcance de protección más amplio que el de las presentes reivindicaciones modificadas adjuntas.

5. Conclusiones

Con las enmiendas realizadas a las reivindicaciones y los argumentos proporcionados anteriormente, el solicitante considera subsanadas las objeciones del examinador.

En consecuencia y luego de haber presentado los argumentos necesarios y haber realizado las modificaciones pertinentes en el capítulo reivindicatorio de la presente invención, queda evidenciado que la invención cumple con los requisitos de patentabilidad definidos en la Decisión 486 de 2000.

Cordialmente,

Juan Carlos Cuesta Quintero

C.C. 79.339.809 de Bogotá

T.P. 43.273 del C.S. de la J.

Anexos: Comprobante de pago por modificación de la solicitud.
Capítulo reivindicatorio modificado con control de cambios.
Capítulo reivindicatorio modificado en limpio.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
 - a. Factor VII transgénico, a una concentración menor o igual a 105 nM, y
 - 5 b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X, a una concentración menor de 600 nM.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho factor VII transgénico es un factor VII humano procedente de una
10 producción por células epiteliales de las glándulas mamarias de un mamífero no humano transgénico.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho mamífero transgénico es el conejo.
- 15 4. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anticuerpo es emicizumab.
- ~~5. Producto de combinación que comprende:~~
 - ~~a. Factor VII transgénico, y~~
 - ~~b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X, para su uso en la prevención o el tratamiento de un trastorno de la coagulación en un paciente.~~
- 20 ~~6. Producto de combinación de acuerdo con la reivindicación 5, en el~~
- 25

~~tratamiento de la hemofilia A.~~

~~7. — Producto de combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 5 o 6, en el tratamiento de la hemofilia A con inhibidores del factor VIII.~~

5

~~8. — Producto de combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 7, estando dicho producto de combinación en forma de una composición farmacéutica tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.~~

10

~~9. — Producto de combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 8, estando dicho factor VIIa y dicho anticuerpo en una forma adaptada para una administración simultánea al paciente.~~

15

~~10. — Producto de combinación para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 5 a 8, estando dicho factor VIIa y dicho anticuerpo en formas adaptadas para una administración separada a dicho paciente.~~

~~511.~~ Kit que comprende

20

- Un recipiente que contiene un factor FVII transgénico a una concentración menor o igual a 105 nM; y
- Otro recipiente que contiene un anticuerpo dirigido contra el factor IX y el factor X a una concentración menor de 600 nM.

25

~~12. — Método para tratar un trastorno de la coagulación en un paciente,~~

comprendiendo dicho método la administración, simultánea o secuencial, a dicho paciente, de Factor VII transgénico, y de un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X.

- 5 ~~13. — Uso de una combinación de Factor VII transgénico, y de un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X, para el tratamiento de un trastorno de la coagulación en un paciente, preferentemente una hemofilia A con inhibidores del factor VIII.~~

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende:
 - a. Factor VII transgénico, a una concentración menor o igual a 105 nM, y
 - 5 b. un anticuerpo multiespecífico dirigido contra el factor IX y el factor X, a una concentración menor de 600 nM.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho factor VII transgénico es un factor VII humano procedente de una
10 producción por células epiteliales de las glándulas mamarias de un mamífero no humano transgénico.
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicho mamífero transgénico es el conejo.
15
4. Composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anticuerpo es emicizumab.
5. Kit que comprende
20
 - Un recipiente que contiene un factor FVII transgénico a una concentración menor o igual a 105 nM; y
 - Otro recipiente que contiene un anticuerpo dirigido contra el factor IX y el factor X a una concentración menor de 600 nM.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0000087
Recibo: 23-200401
Fecha: 10/08/2023

JUAN CARLOS CUESTA QUINTERO
CC: 79.339.809
Pago PSE No: 857277
CUS: 95513953

Patente PCT
COMBINACIÓN DE FACTOR VII Y DE UN ANTICUERPO BIESPECÍFICO DIRIGIDO CONTRA LOS FACTORES
IX Y X

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