

DOCTORA:
EDNA MARCELA RAMÍREZ OROZCO
DIRECTORA NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF. EXPEDIENTE No.:	NC2020/0015942.
SOLICITUD PATENTE:	VECTORES DE VIRUS ADENOASOCIADOS PARA EL TRATAMIENTO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A.
SOLICITANTES:	- ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. - UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA.

RESPUESTA A REQUERIMIENTO OFICIAL **OFICIO NO. 9281** NOTIFICADO EL 31
MAYO DE 2023.

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá D.C.,
identificada con cedula No 40.017.374, en mi condición de apoderada de las
sociedades **ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A.** y **UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA**, por el presente escrito y estando dentro del término legal para
hacerlo, doy respuesta al oficio arriba referenciado, de acuerdo con lo siguiente:

En respuesta al oficio No. 9281, a continuación, encuentran:

- i. Respuesta a los puntos del requerimiento
 - Respuesta punto por punto a los requerimientos del examinador.
- ii. Adjunto a este memorial se presentan los siguientes documentos
 - Nuevo capítulo reivindicatorio.
 - Comprobante de pago por las modificaciones al capítulo reivindicatorio.

1. Excepción de patentabilidad.

- Menciona el examinador que, aunque las reivindicaciones 10 a 12 se refieren a una composición farmacéutica, no se incluye ninguna característica técnica esencial relativa a dicho objeto, en su lugar dichas reivindicaciones se refieren a:

"(...) comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del polinucleótido (...)", (reivindicación 10).

"(...) se administra por vía intravenosa" (reivindicación 11).

"(...) se administra una vez en la vida" (reivindicación 12).

En criterio del examinador dichas expresiones se refieren a la cantidad administrada para el tratamiento de una afección y corresponden a un método terapéutico considerado exceptuado de patentabilidad, esto de acuerdo a lo establecido en el literal d) del artículo 20 de la decisión 486 que menciona:

"No serán patentables:

(...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales."

Para solventar esta objeción, el solicitante ha eliminado la antigua reivindicación 12, la antigua reivindicación 10 (correspondiente a la nueva reivindicación 8) ha sido modificada para eliminar el término *"una cantidad terapéuticamente eficaz"* y para añadir que dicha composición comprende *"un vehículo farmacéuticamente aceptable"*, y la antigua reivindicación 11 (correspondiente a la nueva reivindicación 9) ha sido modificada para eliminar la expresión *"la composición se administra por vía intravenosa"* y

sustituirla por *“está formulada como una formulación inyectable”* de manera que dicha característica técnica ya no se refiere a la vía de administración (tratamiento o método terapéutico) sino a la manera en que dicha composición farmacéutica está formulada.

Reivindicaciones relativas al uso

- Menciona el examinador que, aunque las reivindicaciones 13 y 14 se refieren a un polinucleótido, un vector o una composición farmacéutica no se incluye ninguna característica técnica esencial adicional a las ya mencionadas en las reivindicaciones precedentes, en su lugar dichas reivindicaciones se refieren a:

“(...) para uso en medicina” (reivindicación 13).

“para uso en el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo IVA o síndrome de Morquio A” (reivindicación 14).

En criterio del examinador dichas expresiones se refieren a usos los cuales no son patentables, esto de acuerdo a lo establecido en el artículo 14 de la decisión 486.

Para solventar esta objeción, el solicitante ha eliminado las antiguas reivindicaciones 13 y 14.

2. De la solicitud de patente.

Título:

Manifiesta el examinador que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones. El examinador recomienda modificar el título de la invención por el siguiente:

**“VECTORES DE VIRUS ADENOASOCIADOS QUE CODIFICAN ENZIMAS N-
ACETILGALATOSAMINA-6-SULFATO-SULFATASA OPTIMIZADAS PARA EL
TRATAMIENTO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A”.**

El solicitante siguiendo las recomendaciones del examinador solicita realizar la modificación del título actual por el propuesto por examinador esto es, el título de la solicitud debe ser:

**“VECTORES DE VIRUS ADENOASOCIADOS QUE CODIFICAN ENZIMAS N-
ACETILGALATOSAMINA-6-SULFATO-SULFATASA OPTIMIZADAS PARA EL
TRATAMIENTO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A”**

Reivindicaciones

- Manifiesta el examinador que las reivindicaciones 1 y 2 no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman una secuencia de polinucleótidos que pretende caracterizarse porque “tiene entre un 75% y un 90% de identidad con la secuencia de nucleótidos tal como se expone en la SEQ ID NO. 1” o “tiene entre un 80 y un 85 % de identidad con la secuencia de nucleótidos tal como se expone en la SEQ ID NO: 1” manifiesta el examinador que dichas expresiones contemplan cualquier alternativa estructural dentro de los porcentajes de identidad referidos, sin que la solicitud haya explorado todas las posibles secuencias allí comprendidas, las cuales incluso podrían resultar no funcionales en su actividad enzimática debido a que podrían presentar modificaciones sustanciales en los centros catalíticos. El examinador sugiere sustituir la referencia a los porcentajes de identidad las secuencias de nucleótidos específicas.

En respuesta a esta objeción, la antigua reivindicación 2 se ha eliminado y la reivindicación 1 se ha limitado a las secuencias de polinucleótidos concretas que se indicaban en la antigua reivindicación 3. De esta manera, la nueva reivindicación 1 se refiere a las secuencias concretas SEQ ID NO:

3, la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 7 para las que sí hay sustento en la descripción.

- Manifiesta el examinador que La reivindicación 15 no es clara porque se refiere a un método para obtener un vector cuya etapa (i) incluye el término “opcionalmente” que es no limitativo e impide precisar si las condiciones requeridas son esenciales o no para su realización. El examinador recomienda eliminar este tipo de términos que resultan poco precisos.

Para solventar la objeción a la reivindicación 15, se ha eliminado el término “opcionalmente” y las características que lo sucedían de la nueva reivindicación 10 (correspondiente a la antigua reivindicación 15 original).

Descripción.

Manifiesta el examinador que el capítulo descriptivo de la solicitud, no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla. En específico el examinador manifiesta que la descripción no presenta evidencia técnica concreta y explícita de

cualquier secuencia de polinucleótidos que tenga entre un 75% y un 90% o entre un 80 y un 85 % de identidad con la SEQ ID NO: 1; sin embargo, la solicitud no presenta evidencia técnica concreta y explícita para todas las posibles estructuras contempladas dentro de dichos porcentajes de identidad.

El examinador aclara que la memoria descriptiva presenta evidencia técnica de:

los polinucleótidos con las secuencias optimizadas SEQ ID NO: 3, 5 y 7 que codifican la enzima galactosamina (N-acetil)-6-sulfatasa humana (Págs. 41 a 49).

Dado que la nueva reivindicación 1 se ha limitado, como se ha explicado anteriormente, a las secuencias SEQ ID NO: 3, 5 y 7 que codifican la enzima galactosamina (N-acetil)-6-sulfatasa humana, se da por subsanada esta objeción.

3. Determinación de Estado de la técnica:

Como resultado del examen de patentabilidad el examinador encontró un documento relevante:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	M. Sardiello, Human Molecular Genetics	"Sulfatases and sulfatase modifying factors: an exclusive and promiscuous relationship"	01 de noviembre de 2005

4. Examen de patentabilidad

Novedad.

El examinador inicia el examen de novedad realizando una comparación entre la reivindicación 1 de la presente invención (expediente NC2020/0015942) con la materia técnica revela en D1.

Luego de esta comparación el examinador manifiesta que de acuerdo con la comparación realizada anteriormente y, teniendo en cuenta que, la secuencia con código de acceso GenBank: BN000741 tiene una identidad del 82,79% con la SEQ ID NO. 1 de la solicitud como se evidencia en el Alineamiento N° 1. Se concluye que la materia de la reivindicación 1 no es nueva. Cita el examinador el alineamiento 1 entre la SEQ ID NO: 1 y la secuencia del gen que codifica la Galactosamina (Nacetil)-6-sulfato sulfatasa (GALNS) de R. norvegicus (BN000741.1_TPA_Rattus_norvegicus).

Finaliza el examinador mencionado que la reivindicación dependiente 2 tampoco cumple con el requisito de novedad.

Al solicitante le gustaría manifestar su desacuerdo con la objeción planteada por el examinador, dado que la reivindicación 2 se ha eliminado y la reivindicación 1 se ha limitado, como se ha explicado anteriormente, a las secuencias específicas SEQ ID NO: 3, 5 y 7 que codifican la enzima galactosamina (N-acetil)-6-sulfatasa humana, se da por subsanada esta objeción al considerarse que la nueva reivindicación 1 cumple con el requisito de novedad, ya que ninguna de estas tres secuencias polinucleotídicas se encuentra descrita en el estado del arte.

Dado que las demás reivindicaciones, reivindicaciones 2 a 10, se refieren a la materia de la reivindicación 1, dichas reivindicaciones cumplen asimismo con el requisito de novedad.

Aunque la Examinadora no ha emitido una opinión sobre el requisito de nivel inventivo, al solicitante le gustaría anticiparse, aportamos aquí argumentos a favor del nivel inventivo de la nueva reivindicación 1.

Como se muestra en los ejemplos de la solicitud, las secuencias polinucleotídicas optimizadas, SEQ ID NO: 3, 5 y 7, codifican para una enzima GALNS funcional que muestra una actividad aumentada en comparación con la enzima silvestre (wt). En particular, los resultados muestran una corrección de la actividad de GALNS después de la administración de los vectores de la invención que conduce a un incremento sustancial en la actividad de GALNS por encima de los niveles medidos en animales modelo de MPSIVA y por encima de los niveles medidos en dichos animales modelo de enfermedad tratados con la secuencia polinucleotídica codificante para GALNS humana silvestre (no optimizada). Como se muestra en los ejemplos de la solicitud, los niveles de actividad de GALNS van de 1500% a 2600% con respecto a la secuencia wt en el hígado (ver Figura 7A de la solicitud).

La solución propuesta por la invención al problema técnico (proporcionar secuencias polinucleotídicas mejoradas que codifican para la enzima GALNS

humana funcional con actividad aumentada) no es evidente para un experto en la materia, ya que el experto en la materia no puede predecir qué secuencias optimizadas particulares, entre las que se pueden obtener mediante un enfoque de optimización de codones, tendrán realmente una eficiencia mejorada. El alcance de las nuevas reivindicaciones se ha reducido a tres secuencias de nucleótidos optimizadas específicas que muestran una mejora. En este sentido, los inventores han demostrado que la administración in vivo de vectores que contienen las tres versiones diferentes del polinucleótido GALNS humano optimizado resultó en un aumento sustancial en la actividad de GALNS sobre los niveles medidos en animales MPSIVA. De hecho, los niveles de actividad de GALNS humana alcanzados con los vectores de expresión de la invención fueron más altos que los mediados por el vector que contenía la secuencia de polinucleótidos de GALNS humana wt (no optimizada) (Fig. 7A de la solicitud tal como se presentó). Se trata de un resultado sorprendente y no esperado.

Por lo tanto, no habría sido obvio para los expertos en la técnica seleccionar, entre la gran cantidad de resultados posibles generados por la optimización de codones de la secuencia de polinucleótidos de GALNS humana wt, las secuencias particulares de la invención que sorprendentemente muestran una actividad de GALNS aumentada en comparación con la secuencia wt cuando se administra in vivo.

En conclusión, me permito establecer que, gracias a las modificaciones realizadas y los argumentos expuestos anteriormente, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, novedad y nivel inventivo.

Por todo lo dicho, solicitamos que la Superintendencia de Industria y Comercio admita los argumentos que se han facilitado y los tenga en cuenta a la hora de analizar la novedad y el nivel inventivo de la presente invención. Asimismo, solicitamos que continúe el trámite con normalidad y se proceda con la concesión del Derecho sobre la Patente de Invención de la referencia.

Para efectos de notificaciones recibiré estas vía internet (ccaro@pons.com.co), en la secretaría de esa dirección y/o en la de la Delegatura de Propiedad Intelectual o en mi oficina de abogados de la Calle 94 A No 11A-32 Oficina 306 de la ciudad de Bogotá.

Agradezco su atención.



CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ

CC No 40.017.374 de Tunja

T.P. No 36.448 del C.S de la J.

Adjunto lo anunciado.

REIVINDICACIONES

1. Una secuencia de polinucleótidos aislada que se selecciona del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, la SEQ ID NO: 5 y la SEQ ID NO: 7, donde dicha
5 secuencia codifica una galactosamina (N-acetil)-6-sulfatasa humana funcional.
2. Un vector de expresión que comprende una secuencia de polinucleótidos según la reivindicación 1.
- 10 3. El vector de expresión según la reivindicación 2, donde dicho vector comprende una secuencia de un promotor operativamente unida a dicha secuencia de polinucleótidos siendo dicho promotor seleccionado de un promotor CAG, promotor hAAT o promotor de CMV.
- 15 4. El vector de expresión según la reivindicación 3, donde dicho promotor es un promotor CAG.
5. El vector de expresión según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, donde dicho vector es un vector AAV recombinante.
20
6. El vector de expresión según la reivindicación 5, donde dicho vector AAV recombinante se selecciona de AAV2, AAV5, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 y AAVrh10.
- 25 7. El vector según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde dicho vector se selecciona del grupo que consiste en el plásmido pAAV-CAG-ohGALNS-versión1, con número de acceso DSM 32792, tal como se expone en la SEQ ID NO: 4, el plásmido pAAV-CAG-ohGALNS-versión2 con número de acceso DSM 32793, tal como se expone en la SEQ ID NO: 6 y el plásmido pAAV-
30 CAG-ohGALNS-versión3 con número de acceso DSM 32794, tal como se expone en la SEQ ID NO: 8.
8. Una composición farmacéutica que comprende el polinucleótido según la reivindicación 1 o el vector según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 y
35 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 caracterizada por que está formulada como una formulación inyectable.
10. Un método para obtener el vector según las reivindicaciones 5 o 6 que comprende las etapas de:
- (i) proporcionar una célula que comprende un polinucleótido según la reivindicación 1, proteínas cap de AAV, proteínas rep de AAV,
 - (ii) mantener la célula bajo condiciones adecuadas para el ensamblaje del AAV; y
 - (iii) purificar el vector viral adenoasociado producido por la célula.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2023/0010958
Recibo: 23-203706
Fecha: 23/08/2023

CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ
CC: 40.017.374
Pago PSE No: 861486
CUS: 116700223

NC Modificación a las reivindicaciones
Request on Patente PCT NC2020/0015942

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