

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. **NC2021/0006060**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: " **CASSETTES DE EXPRESIÓN PARA LA EXPRESIÓN DE TRANSGENES EN UN HÍGADO**" (Nuevo Título).

Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A OFICIO NO.2164

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. **2164** notificado el 7 de febrero de 2024 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. No es una invención, excepciones de patentabilidad y reivindicaciones

El Examinador señala lo siguiente:

Con respecto a reivindicaciones relacionadas con no invenciones

- Esta oficina determina que el objeto de las reivindicaciones 1, 10 y 11 no se considera una invención, toda vez que, reclama cualquier polipéptido de fenilalanina hidroxilasa (PAH) variante o cualquier ácido nucleico aislado que lo codifique en donde, dicha molécula, no se define de manera precisa ya sea por su secuencia de aminoácidos o de nucleótidos ya que, el preámbulo refiere de manera opcional dos, tres o cuatro sustituciones y/o secuencias de referencia. Por lo anterior, la reivindicación contempla cualquier variante incluso aquellas que pueden surgir por mutaciones espontaneas de manera natural que puedan ser aisladas y que no se consideran una invención.

Con respecto a excepciones de patentabilidad

- Esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 23 y 24 no es patentable, toda vez que, reclama un método para tratar la fenilcetonuria en un individuo que comprende administrar al individuo el polipéptido de PAH variante y, dicho proceso terapéutico se encuentra exceptuado de patentabilidad.

Con respecto a la claridad de las reivindicaciones

- La reivindicación 2 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un polipéptido variante que comprende “una o más” sustituciones de aminoácidos sin incluir ninguna secuencia de referencia ya que dichas SEQ ID NO: se refieren “opcionalmente” y, se contemplan estructuras “al menos aproximadamente” 80% idénticas con las secuencias incluidas y, dichos términos se consideran no limitativos ya que impiden precisar el alcance de la reivindicación e impiden establecer las opciones estructurales abarcadas, siendo que, la solicitud no ha explorado todo el sinnúmero de posibles variantes estructurales dentro del alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos PAH explorados, esto se logra eliminando los términos imprecisos y sustituyendo los porcentajes de identidad por las opciones de secuencias exactas de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones 3 y 4 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a una variante de PAH con “una o más” sustituciones seleccionadas de hasta 54 opciones sin incluir una secuencia de referencia y algunas de las posibilidades incluso mencionan dos posibles modificaciones en una misma posición; Así mismo, el término “uno o más” además de impedir precisar las sustituciones contempladas para cada variante reclamada, incluye polipéptidos que comprenden simultáneamente todas las sustituciones mencionadas que no han sido explorados en la solicitud y que incluyen moléculas imposibles a nivel estructural para el caso de las sustituciones que se refieren a una misma posición como la G139A y la G139P. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los polipéptidos explorados, esto se logra eliminando los términos imprecisos e incluyendo las opciones de conjuntos de mutaciones de cada variante con respecto a una secuencia de aminoácidos particular de referencia de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones 4, 7, 13 a 20, 22 y 25 no son claras porque, incluyen los términos “opcionalmente” e “y/o” en múltiples ocasiones y estas expresiones son no limitativas

e impiden establecer el alcance de la reivindicación. Se sugiere al solicitante eliminarlos de manera que pueda precisarse la modalidad particular reclamada.

- La reivindicación 4 no es clara porque, se refiere a truncamientos en el extremo Nterminal y/o C-terminal que no son definidos apropiadamente por su ubicación con respecto a una secuencia de referencia, ya que dicha información se refiere como opcional. Se sugiere al solicitante incluir las modalidades referidas de manera precisa eliminando los términos optativos y señalando las posiciones a truncar con respecto a una secuencia de referencia.
- Las reivindicaciones 5 y 6 no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman una variante de PAH que comprende “una o más” sustituciones que pretenden definirse mediante la expresión: “para eliminar los sitios potenciales de escisión de la proteasa” que se considera un resultado a alcanzar y no define la estructura puesto que contempla cualquier estructura presente o futura que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las variantes exploradas, esto se logra sustituyendo los términos imprecisos y los resultados a alcanzar por los conjuntos de sustituciones definidas por las posiciones con respecto a las secuencias de referencia de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 7 no es clara porque, se refiere a una proteína de fusión entre una variante de PAH y un polipéptido de direccionamiento hepático, un fragmento de este o glicoproteínas caracterizadas por su blanco de unión, pero no se refiere ninguna estructura para los polipéptidos o glicoproteínas y se hace alusión a “fragmentos” de estructura indeterminada que contemplan desde un único cualquier aminoácido, todos los cuales no han sido explorados en la solicitud y no son funcionales para el direccionamiento o la unión a los blancos señalados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las proteínas de fusión exploradas, esto se logra definiendo apropiadamente los polipéptidos a fusionar de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 12 no es clara porque, se refiere a un ácido nucleico que es “al menos” 80% idéntico a la SEQ ID NO: 14 y, dicha expresión, es imprecisa e impide establecer la estructura de las variantes contempladas. Se sugiere al solicitante reemplazar los términos imprecisos y la caracterización mediante porcentajes de identidad por las opciones de secuencias de las variantes contempladas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 13 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un casete de expresión que comprende cualquier transgén unido

a un promotor mTTR, cinco posibles potenciadores y dos posibles elementos 3', sin referir ninguna estructura de referencia para las regiones estructurales mencionadas, siendo que, la solicitud no ha explorado cualquier casete de expresión de cualquier transgén que comprenda cualquier tipo de estructura para de los elementos allí mencionados. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes génicos explorados esto se logra incluyendo las características técnicas esenciales estructurales de la molécula que corresponden a su secuencia completa de nucleótidos o las secuencias de cada una de las regiones funcionales, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

- Las reivindicaciones 13 a 21 y 25 no son claras porque, se refieren a moléculas que no tienen una relación estructural o funcional con el polipéptido reclamado en las reivindicaciones precedentes ya que, reclaman un casete genético, un vector que comprende el casete, una partícula rAAV que comprende el casete, una composición que comprende el casete o una célula que comprende el casete para la expresión de cualquier transgén en el hígado sin suministrar ninguna característica técnica esencial estructural de dichos productos. Se sugiere al solicitante eliminar las reivindicaciones los productos que no se encuentren relacionados funcional o estructuralmente entre sí, o modificar la redacción de las reivindicaciones para incluir las características técnicas estructurales que permitan asociar los productos en un mismo concepto inventivo.
- Las reivindicaciones 15 y 16 no son claras porque, se refieren a dos objetos en una misma reivindicación ya que reclaman un casete o un vector de virus adenoasociado. Se recuerda al solicitante que únicamente debe reclamarse un único producto por reivindicación. La reivindicación 16 no es clara porque, incluye los términos “uno o más” que son imprecisos e impiden establecer el número de las secuencias incluidas. Se sugiere al solicitante sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.
- Las reivindicaciones 17 y 18 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, reclaman un vector rAAV que comprende cualquier promotor y menciona como características opcionales el tipo de promotor, el intrón, el polipéptido PAH codificado y, señala además que, el ácido nucleico codificante es optimizado de codones y se refiere a posibles mutaciones en el intrón “para eliminar las secuencias ATG” sin referir ninguna estructura para cada uno de los segmentos estructurales y haciendo referencia a la optimización o eliminación de secuencias sin relación con alguna estructura particular, por lo que, contempla cualquier alternativa estructural para la molécula todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores rAAV explorados, esto se logra refiriendo la estructura del ácido nucleico o de cada uno de los segmentos estructurales de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

- La reivindicación 17 no es clara porque, menciona la expresión: “ácido nucleico embutido” la cual no se identifica como un término conocido en el campo técnico y parece obedecer a un error de traducción. Se sugiere sustituirlo por un término apropiado o reconocido en el campo técnico.
- La reivindicación 18 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a un vector autocomplementante que comprende opcionalmente dos secuencias de ácidos nucleicos que codifican cualquier polipéptido PAH y que se caracterizan porque “la primera secuencia de ácido nucleico puede formar un par de bases intrahebra con la segunda secuencia de ácido nucleico a lo largo de la mayor parte o la totalidad de su longitud” o “la primera secuencia de ácido nucleico y la segunda secuencia de ácido nucleico se unen mediante una ITR de AAV mutada, en donde la ITR de AAV mutada comprende una delección de la región D y comprende una mutación de la secuencia de resolución terminal” y, dichas expresiones, no caracterizan estructuralmente la primera o segunda secuencias ya que contemplan cualquier alternativa estructural que llegue a dicho fin, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores explorados, esto se logra caracterizando por sus secuencias completas la primera y segunda secuencias de ácidos nucleico, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 19 no es clara porque, se refiere a una particular AAV que comprende el vector y refiere de manera opcional varios serotipos para su cápside o pretende caracterizar la misma señalando que es “diseñada mediante ingeniería genética” y dicha expresión se refiere a su proceso de obtención y no se considera una característica técnica que la define. Se sugiere al solicitante referir únicamente las características técnicas esenciales de los productos reclamadas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 20 no es clara porque se refiere a una composición que comprende un polipéptido “OAH” pero dicha molécula no ha sido referida previamente en el capítulo reivindicatorio y parece contener errores tipográficos. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y aclaraciones necesarias.
- La reivindicación 25 no es clara porque reclama un kit que comprende un polipéptido PAH variante, un ácido nucleico, un casete de expresión, un vector, una particular AAV, una composición y de manera opcional instrucciones de uso, tampones, excipientes farmacéuticamente aceptables, frascos, viles o jeringuillas pero, las instrucciones de uso no se consideran un componente de un kit porque no corresponden a un elemento o preparación individual que interaccione de manera

verdadera y directa la molécula o composición que la comprende y en realidad hace referencia al uso de esta que no es patentable. Se sugiere al solicitante definir apropiadamente el kit reclamado eliminando cualquier elemento que se refiera a materia no patentable.

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 treinta y un (31) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se han eliminado las reivindicaciones 23 y 24 relacionadas con métodos de tratamiento.
- Se han eliminado las reivindicaciones 1, 10 y 11 relacionadas con materia considerada como no invención.
- Se han eliminado las reivindicaciones 2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 17, 18, 21, 22 y 25.
- Se han modificado las reivindicaciones pendientes 13-20 y 25 eliminando los términos "opcionalmente" y "y/o" y se han incluido tantas reivindicaciones han sido necesarias para evitar el uso de dichas expresiones.
- Con respecto a la reivindicación 13 (ahora reivindicaciones 1-3), se aclara que está dirigida a casetes de expresión con un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) y uno o dos de varios potenciadores específicos (uno o dos potenciadores de protorombina modificada pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador de albúmina de ratón modificado (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8) o un elemento 3' (elemento de albúmina 3' (3'Alb) o un elemento de albúmina 3' unido a una región de unión a la matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR). Además, la descripción proporciona suficiente apoyo para definir el alcance del promotor específico, los potenciadores y los elementos 3' (ver los párrafos [0087-0093] de la solicitud PCT publicada, WO2020077250).
- Con respecto a las nuevas reivindicaciones 15-21, se pone de presente que proporcionan SEQ ID NOs específicos para potenciadores y elementos 3' representativos.
- Las reivindicaciones 15 y 16 se modifican para dividir los dos objetos en reivindicaciones separadas.
- La reivindicación 16 se modifica delimitándola ahora a "uno o dos" ITR.
- Con respecto a la reivindicación 19, el Examinador señala que no es clara porque se refiere a una cápside de AAV diseñada mediante ingeniería

genética. Se pone de presente que en el nuevo pliego reivindicatorio se elimina la expresión relacionada con la ingeniería genética.

- En la reivindicación 25 se eliminan las expresiones relacionadas con las instrucciones para utilizar el kit reivindicado.

De esta manera, se deben tener por superadas las objeciones formuladas a las reivindicaciones por no invenciones, excepciones de patentabilidad y falta de claridad.

2. Título

Se modifica el título de la presente solicitud de la siguiente manera: "CASSETTES DE EXPRESIÓN PARA LA EXPRESIÓN DE TRANSGENES EN UN HÍGADO".

3. Descripción

De acuerdo con el Examinador, 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. Específicamente, el Examinador señala lo anterior debido a que se reclama cualquier polipéptido de fenilalanina hidroxilasa variante (PAH) que comprenda cualquier sustitución de aminoácidos o cualquier combinación de sustituciones de aminoácidos, cualquier casete de expresión que codifique un transgén en una célula de hígado, cualquier vector que comprenda el casete, cualquier partícula de rAAV que comprenda el vector, cualquier composición que comprenda un polipéptido PAH, cualquier célula que comprende el casete y cualquier método para producir un PAH variante, pero, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para variantes de la enzima PAH humana SEQ ID NO: 3 que comprenden las sustituciones M180, K199, S250 y G256 en el dominio catalítico de la mencionada secuencia (Págs. 101 y 102) y para los casetes de expresión, células y composiciones que comprenden ácidos nucleicos que contienen un promotor de transtirretina de ratón (mTTR), un potenciador de mTTR endógeno, un ADNc que codifica la fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP), un intrón híbrido de la b-actina(CBA)/beta-globina de conejo y un sitio de poliadenilación (pA) de la hormona de crecimiento bovina (BGH) flanqueadas por ITRs de AAV2 que comprende una de cuatro secuencias de ADNc optimizadas de codones que codifican la hPAH humana (Págs. 90 a 135).

A este respecto, se pone de presente que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio están dirigidas a casetes de expresión para la expresión de transgenes

en el hígado. Específicamente, la reivindicación 13 del anterior pliego reivindicatorio que corresponde ahora a las reivindicaciones 1-3, están dirigidas a casetes de expresión con un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) y uno o dos de varios potenciadores específicos (uno o dos potenciadores de protorombina modificada (pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador de albúmina de ratón modificado (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8) o un elemento 3' (elemento de albúmina 3' (3'Alb) o un elemento de albúmina 3' unido a una región de unión a la matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR).

El pliego descriptivo de la presente solicitud de patente tal como fue inicialmente presentado proporciona suficiente soporte para definir el alcance del promotor específico, los potenciadores y los elementos 3' (véanse los párrafos [0087-0093] de la solicitud PCT con No. de publicación WO2020077250. Además, las nuevas reivindicaciones 15-21 proporcionan SEQ ID NOS específicos para potenciadores y elementos 3' representativos.

De esta manera, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

4. Novedad y nivel inventivo

De acuerdo con el Examinador, la novedad de las reivindicaciones 4 y 5 y el nivel inventivo de las reivindicaciones 2, 3, 6 a 9, 12 a 22 y 25 de la presente solicitud de patente se ve afectado por las enseñanzas del documento *Stokka, A. J., The Journal of biological chemistry* (D1). A este respecto, se pone de presente lo siguiente:

Teniendo en cuenta que las reivindicaciones 4 y 5 han sido eliminadas el nuevo pliego reivindicatorio, la objeción formulada por falta de novedad se debe tener por superada.

Con respecto al nivel inventivo, se pone de presente que las reivindicaciones 2, 3, 6-9, y 12 han sido eliminadas del nuevo pliego reivindicatorio y que las reivindicaciones 13-22 y 25 se dirigen a casetes de expresión con un promotor de transtiretina de ratón (mTTR) y uno o dos de varios potenciadores específicos (uno o dos potenciadores de protorombina modificada (pPrT2), uno o dos potenciadores de alfa1-microbikunina modificada (mA1MB2), un potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8) o un elemento 3' (elemento 3' albúmina (3'Alb) o un elemento 3' albúmina unido a una región de unión a la matriz de alfa 1 antitripsina humana (SMAR) (3'AlbSMAR). En

ninguna parte de D1 se enseña o sugiere tal expresión. En consecuencia, la materia de invención recitada en las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio se deben tener como novedosas e inventivas frente al documento citado.

Así entonces, las objeciones formuladas por falta de novedad y nivel inventivo, se deben tener por superadas.

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 treinta y un (31) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de 6 reivindicaciones adicionales a las 25 reivindicaciones inicialmente presentadas.

Señora Directora,



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

Bogotá, D.C.

MCA/mgm

P5588



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0006060
Recibo: 24-47007
Fecha: 17/06/2024

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 978881
CUS: 711898468

Patente PCT
GENERACIÓN DE PAH HUMANA MEJORADA PARA EL TRATAMIENTO DE PKU GRAVE MEDIANTE TERAPIA
DE SUSTITUCIÓN DE GENES DIRIGIDA AL HÍGADO

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	\$ 214,000	\$ 214,000
2	50005-01-02	Pago unitario reivindicacion adicional patente de invencion (A partir de de undiz y cinco reivindicacion) (DESCUENTO INTERNET)	6	\$ 54,000	\$ 324,000
TOTAL					\$ 538,000