

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Señores
Takeda Pharmaceutical Company Limited

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “VECTOR VIRAL QUE COMPRENDE UN TRANSGÉN QUE CODIFICA PARA LA FRATAXINA (FXN) HUMANA”
NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/062531.
FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 21 de noviembre de 2019.
PRIORIDAD: US 62/770,202 21 de noviembre de 2018.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 7 de mayo de 2024 bajo el número NC2021/0008120, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de composiciones y métodos mejorados para producir vectores AAV recombinantes.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea un ácido nucleico que comprende, de 5' a 3', una repetición terminal invertida (ITR) 5', un promotor, una secuencia de transgén, una señal de poliadenilación y una ITR 3'. En algunas modalidades, la secuencia del transgén codifica la proteína frataxina (FXN). La proteína FXN puede ser, por ejemplo, la proteína FXN humana.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008120 presentado el 7 de mayo de 2024.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0008120 presentado el 7 de mayo de 2024 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el siguiente título: “VECTOR VIRAL QUE COMPRENDE UN TRANSGÉN QUE CODIFICA PARA LA FRATAXINA (FXN) HUMANA”.

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona “*un promotor constutivo*” y “*una señal de poliadenilación*” pero no menciona las características técnicas esenciales de dichos elementos, como el caso de cuál es el promotor y cuál es la SEQ ID NO de la señal de poliadenilación. Además, menciona “*constutivo*” cuando debería ser “*constitutivo*”. Se sugiere realizar las correcciones respectivas e incluir las características técnicas esenciales del promotor y el sitio de poliadenilación como su SEQ ID NO en concordancia con lo divulgado en la descripción.

Adicionalmente, la reivindicación 1 no es clara porque menciona que el ácido nucleico está caracterizado por comprender “*una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN) que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 19 o 20*” pero no se evidencia que la secuencia del transgén comprenda la SEQ ID NO: 19 o 20, sino que consiste en la misma. Se sugiere realizar las aclaraciones respectivas de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 1 no es clara porque el ácido nucleico en la descripción comprende como característica técnica esencial la SEQ ID NO respectiva, sin embargo, esta no se presenta en la reivindicación independiente. Se sugiere indicar la SEQ ID NO del ácido nucleico de acuerdo con lo divulgado en la descripción. Se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe ser autosuficiente y debe comprender todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

La reivindicación 3 no es clara porque menciona “*donde el promotor es un promotor específico del tejido*” pero no menciona cuál es el tejido. Se sugiere indicar cuál es la especificidad del promotor.

Las reivindicaciones 4 a 7, 11, 13 y 14 a 25 mencionan características técnicas esenciales del ácido nucleico que deberían ser mencionadas en la reivindicación independiente. Por tanto, se sugiere incluir dichas características en la reivindicación independiente 1.

La reivindicación 21 carece de sustento porque no se evidencia que se exploren secuencia intrónicas de secuencias seleccionadas entre SEQ ID NO: 13 – 16. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 27 no es clara y carece de sustento porque hace alusión a una célula, pero en la descripción se evidencia que se trata de una línea celular determinada, porque

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

una célula sin ninguna otra característica podría ser cualquier célula incluso células vegetales o células embrionarias, las cuales son exceptuadas de patentabilidad. Se sugiere definir la célula en términos de una “línea celular”.

La reivindicación 28 no es clara porque menciona “*Un método para producir un vector de AAV recombinante, donde el método comprende poner en contacto una célula productora de AAV con el ácido nucleico*” pero no es clara la expresión “*célula productora de AAV*”, podría ser la célula que expresa el AAV. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

La reivindicación 29 no es clara porque menciona un vector AAV pero no menciona las características técnicas esenciales como el caso del serotipo del mismo. Se sugiere mencionar las características del vector de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

Las reivindicaciones 30 a 32 carecen de sustento porque no todos los vectores AAV mencionados han sido explorados en la solicitud, de hecho, el único AAV que se muestra en la descripción es AVV9. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

La reivindicación 33 carece de sustento porque no se evidencia en la descripción el desarrollo de una composición farmacéutica que comprenda el ácido nucleico, ni la célula, ni el plásmido. Se sugiere mencionar únicamente la materia que encuentra sustento en la descripción.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

4.3. Descripción

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.

La descripción no es clara ni suficiente porque menciona que el ácido nucleico comprende una señal de poliadenilación y un promotor, pero no menciona cuáles son las características técnicas esenciales de estos elementos. Por tanto, no podrían extrapolarse los efectos técnicos a cualquier ácido nucleico de cualquier SEQ ID NO y que comprenda cualquier señal de poliadenilación y cualquier promotor. De esta forma, una persona capacitada tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar al ácido nucleico reivindicado. Tampoco describe la mejor manera conocida por el solicitante para llevar a la práctica las composiciones reclamadas.

Se debe tener en cuenta que, de acuerdo con el artículo 34 de la citada Decisión, dicha modificación no podrá ampliar la divulgación inicial; por lo que, en caso de agregar nuevos elementos en la solicitud, la descripción modificada no será aceptada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 21 de noviembre de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2016115503	“Central nervous system targeting polynucleotides”	21 de julio de 2016
D3	US20170275649	“Muscle-Specific Nucleic Acid Regulatory Elements and Methods and Use Thereof”	28 de septiembre de 2017

D1¹ divulga composiciones y métodos para la preparación y elaboración de polinucleótidos terapéuticos que codifican cargas para el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central (Pág. 1, resumen).

D3² divulga elementos reguladores de ácidos nucleicos que son capaces de mejorar la expresión de genes específicos de músculo, en particular la expresión en músculo cardíaco y/o músculo esquelético, métodos que emplean estos elementos reguladores y usos de estos elementos (resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado NC2021/0008120 del 7 de mayo de 2024) se refiere a: “Un ácido nucleico que comprende, de 5’ a 3’: (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un ácido nucleico que comprende, de 5’ a 3’:	Un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)	Un ácido nucleico (todo el documento).
una repetición de terminal invertida de 5’ (ITR) que comprende SEQ ID NO: 1;	una repetición terminal invertida (ITR) en el 5’ (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 comprende con un 85,51% de identidad la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 1).	Es un casete de expresión que está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de un virus adenoasociado AAV (Párr. [0077]). Donde la SEQ ID NO: 64 de D3 comprende la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 4).
un promotor constitutivo;	Una región promotora (Pág. 111, Reiv. 5)	Un promotor constitutivo específico para músculo (Párr. [0077]).
una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN) que comprende una	Una secuencia que codifica una proteína frataxina humana (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la	Una secuencia que codifica un transgén (Párr. [0077]).

¹<https://patentimages.storage.googleapis.com/ba/90/c4/00e5460d4c0008/WO2016115503A1.pdf>
²<https://patentimages.storage.googleapis.com/5b/60/07/d0ecb8464c5ae4/US20170275649A1.pdf>

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

secuencia de SEQ ID NO: 19 o 20;	SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 19 de la solicitud con un 100% de identidad y la SEQ ID NO: 20 con un 93.68% (alineamiento 2).	No menciona frataxina
una señal de poliadenilación; y	Una señal de poliadenilación (Pág. 111, Reivs. 1 a 5).	Una señal de poliadenilación (Párr. [0077]).
una ITR de 3' que comprende SEQ ID NO: 2 o 3.	Una ITR 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 93.81% y la SEQ ID NO: 3 de la solicitud con un 94.33% de identidad (alineamiento 3)	Una 3' ITR. (Fig. 16). Donde la SEQ ID NO: 64 de D3 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 3 de la solicitud (alineamiento 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: una repetición terminal invertida (ITR) en el 5', una región promotora, una secuencia que codifica una proteína frataxina humana, una señal de poliA y una repetición terminal invertida (ITR) en el 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 1 de la solicitud con un 85.51% de identidad (alineamiento 1), las SEQ ID NO: 19 o 20 de la solicitud con un 100% y 93.68% de identidad, respectivamente (alineamiento 2), y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 94.33% de identidad (alineamiento 3). Además, D1 menciona que, el marco abierto de lectura del polinucleótido codifica una frataxina humana optimizada en uso codónico (Pág.111, Reiv. 4), una partícula AAV que comprende el polinucleótido empacado en una cápside de un serotipo seleccionado de: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47, entre otros (Pág. 111, Reiv. 12) y menciona que la secuencia carga está operablemente unida a un promotor compatible con la célula objetivo, ya sea un promotor específico de especie, inducible, tejido específico o específico de ciclo celular, en donde dicho promotor es eficiente para la expresión de la carga codificada por el genoma viral en la célula blanco; en algunas realizaciones el promotor es una combinación de 382 nucleótidos de la secuencia activadora de CMV y 260 nucleótidos de la secuencia promotora de CBA (Págs. 9 a 11, Párrs. [0052] – [0063]).

D1 también divulga que los promotores que promueven la expresión en la mayoría de los tejidos incluyen, pero no se limitan a la subunidad la del factor de elongación humano (EFla), el promotor intermediario-temprano de citomegalovirus (CMV), el promotor de la beta actina de pollo (CBA) y su derivado CAG, el promotor de la beta glucuronidasa (GUSB) o el promotor de la ubiquitina C (UBC), promotor EF-la, promotor PGK (Págs. 9 a 11, Párrs. [0052] – [0063]).

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: WO_2020106916_1    100.00    85.51
2: WO_2016115503_73    85.51    100.00
```



Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment		
WO_2020106916_1	-----CCTGCAG	7
WO_2016115503_73	CAATTTACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAGATTTAATTAAGGCCTTAAT	60
	***.*	
WO_2020106916_1	GCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGAC	67
WO_2016115503_73	TAGGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGAC	120
	..*****	
WO_2020106916_1	CTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCAT	127
WO_2016115503_73	CTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGTAGC---CATG	177
	*****. .*.:	
WO_2020106916_1	CACTAGGGGTTTCCT-----	141
WO_2016115503_73	CTCTAGGAAGATCAATTCAATTCACGCGTCGACATTGATTATTGACTAGTTATTAATAGT	237
	*:*****. : *	
WO_2020106916_1	-----	141
WO_2016115503_73	AATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCGCGTTACATAACTTA	297

Alineamiento 1. Entre la SEQ ID NO: 73 de D1 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud.



Superintendencia de
Industria y Comercio

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

1: WO_2020106916_19	100.00	100.00	93.68
2: WO_2016115503_73	100.00	100.00	93.68
3: WO_2020106916_20	93.68	93.68	100.00

WO_2020106916_19	----ATGTGGACTCTCGGGCGCCGCGCAGTAGCCGGCCTCCTGGCGTCACCCAGCCCAG	55
WO_2016115503_73	CCGGTATGTGGACTCTCGGGCGCCGCGCAGTAGCCGGCCTCCTGGCGTCACCCAGCCCAG	1140
WO_2020106916_20	----ATGTGGACTCTGGGGAGGAGAGCAGTAGCTGGCCTCCTGGCATCACCCAGCCCAG	55
***** *.,* .*,***** ***** ,*****		
WO_2020106916_19	CCCAGGCCAGACCCCTCACCCGGGTCCCGCGCCGGCAGAGTTGGCCCCACTCTGCGGCC	115
WO_2016115503_73	CCCAGGCCAGACCCCTCACCCGGGTCCCGCGCCGGCAGAGTTGGCCCCACTCTGCGGCC	1200
WO_2020106916_20	CCCAGGCCAGACCCCTACCCAGGGTCCCTAGACAGCAGAGTTGGCCCCACTCTGTGGCA	115
***** ,***** ,*,*,***** ***** *		
WO_2020106916_19	GCCGTGGCCTGCGCACCGACATCGATGCGACCTGCACGCCCCGCCGCGCAAGTTGGAACC	175
WO_2016115503_73	GCCGTGGCCTGCGCACCGACATCGATGCGACCTGCACGCCCCGCCGCGCAAGTTGGAACC	1260
WO_2020106916_20	GGAGAGGCTGAGGACAGACATTGATGCCACCTGCACCCCAAGGAGAGCAAGTTCCAACC	175
* ,*:*****,* **,* **** ***** ***,* .*,***** *		
WO_2020106916_19	AACGTGGCCTCAACCAGATTTGGAATGTCAAAAAGCAGAGTGTCTATTTGATGAATTTGA	235
WO_2016115503_73	AACGTGGCCTCAACCAGATTTGGAATGTCAAAAAGCAGAGTGTCTATTTGATGAATTTGA	1320
WO_2020106916_20	AAAGAGGCTCAACCAGATTTGGAATGTCAAAAAGCAGAGTGTCTATTTGATGAATTTGA	235
,* :***		
WO_2020106916_19	GGAAATCTGGAACCTTTGGGCCACCCAGGCTCTCTAGATGAGACCCTATGAAAGACTAG	295
WO_2016115503_73	GGAAATCTGGAACCTTTGGGCCACCCAGGCTCTCTAGATGAGACCCTATGAAAGACTAG	1380
WO_2020106916_20	GGAAATCTGGAACCTTTGGGCCACCCAGGCTCTCTAGATGAGACCCTATGAAAGACTAG	295

WO_2020106916_19	CAGAGGAAACGCTGGACTCTTTAGCAGAGTTTTTTGAAGACCTTGCAGACAAGCCATACA	355
WO_2016115503_73	CAGAGGAAACGCTGGACTCTTTAGCAGAGTTTTTTGAAGACCTTGCAGACAAGCCATACA	1440
WO_2020106916_20	CAGAGGAAACGCTGGACTCTTTAGCAGAGTTTTTTGAAGACCTTGCAGACAAGCCATACA	355
***** ,*****		
WO_2020106916_19	CGTTTGAGGACTATGATGTCTCCTTTGGGAGTGGTGTCTTAACTGTCAAAGTGGTGGAG	415
WO_2016115503_73	CGTTTGAGGACTATGATGTCTCCTTTGGGAGTGGTGTCTTAACTGTCAAAGTGGTGGAG	1500
WO_2020106916_20	CCTTTGAGGACTATGATGTCTCCTTTGGGAGTGGTGTCTTAACTGTCAAAGTGGTGGAG	415
* *****		
WO_2020106916_19	ATCTAGGAACCTATGTGATCAACAAGCAGACGCCAAACAAGCAAACTGGCTATCTTCTC	475
WO_2016115503_73	ATCTAGGAACCTATGTGATCAACAAGCAGACGCCAAACAAGCAAACTGGCTATCTTCTC	1560
WO_2020106916_20	ATCTAGGAACCTATGTGATCAACAAGCAGACTCCAACAAGCAAACTGGCTATCTTCTC	475
***** *****		
WO_2020106916_19	CATCCAGTGGACCTAAGCGTTATGACTGGACTGGGAAAACTGGGTGTACTCCACGACG	535
WO_2016115503_73	CATCCAGTGGACCTAAGCGTTATGACTGGACTGGGAAAACTGGGTGTACTCCACGACG	1620
WO_2020106916_20	CATCCAGTGGACCTAAGAGGTATGACTGGACTGGGAAAACTGGGTGTACTCCATGATG	535
***** ,* ***** ** *		
WO_2020106916_19	GCGTGTCCTCCATGAGCTGCTGGCCGAGAGCTCACTAAAGCCTTAAAAACCAACTGG	595
WO_2016115503_73	GCGTGTCCTCCATGAGCTGCTGGCCGAGAGCTCACTAAAGCCTTAAAAACCAACTGG	1680
WO_2020106916_20	GAGTGTCCTCCATGAGCTGCTGGCTGCAGAGCTCACTAAAGCCTTAAAAACCAACTGG	595
*,***** *****		
WO_2020106916_19	ACTTGCTTCCTTGCCCTATTCCGGAAGAGATGCTTGA-----	633
WO_2016115503_73	ACTTGCTTCCTTGCCCTATTCCGGAAGAGATGCTTGAAGCGCCCTAGCGTTTAAACGGG	1740
WO_2020106916_20	ACTTGCTTCCTTGCCCTATTCTGGAAGAGATGCTTGA-----	633

Alineamiento 2. Entre la SEQ ID NO: 73 de D1 y las SEQ ID NOS: 19 y 20 de la solicitud.



Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1			
1: WO_2020106916_3	100.00	94.33	93.81
2: WO_2016115503_73	94.33	100.00	93.81
3: WO_2020106916_2	93.81	93.81	100.00
WO_2020106916_3	GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAA	73	
WO_2016115503_73	GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAA	2040	
WO_2020106916_2	-----CCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAA	49	

WO_2020106916_3	GGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCGGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTG	133	
WO_2016115503_73	GGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCGGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCCT	2100	
WO_2020106916_2	GGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCGGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGA	109	
*****.			
WO_2020106916_3	CCTGCAG-----G-----	141	
WO_2016115503_73	TAATTAACCTAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAACCCCTGGCGT	2160	
WO_2020106916_2	GGGA-----	113	

Alineamiento 3. Entre la SEQ ID NO: 73 de D1 y las SEQ ID NOs: 2 y 3 de la solicitud

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el ácido nucleico divulgado en D1, consiste en las secuencias de ITR 5’ y ITR 3’ (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 o 3).

No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias de ITR 5’ y ITR 3’ (SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO: 2 o 3) proporcione un ácido nucleico con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un ácido nucleico que comprende un transgén que codifica para frataxina el cual comprende además repeticiones de terminal invertida de 5' (ITR) y 3’ (ITR), que comprende un promotor específico de tejido, un potenciador de CMV y un sitio de poliadenilación, el cual al ser incluido en un vector AAV presenta una alta expresión de frataxina *in vitro* y en ratones mediante administración de formulaciones intracerebroventricular; y en monos cinomologos en los que 8 serotipos de AAV inyectados por vía intratecal condujeron a niveles de expresión de frataxina humana superiores a 0,5 veces los del control de referencia del cerebro humano y después de 6 semanas ya había sido previsto en dicho documento (ejemplos 1 a 10). Además, la solicitud no evidencia algún efecto técnico asociado a incluir las SEQ ID NO de ITRs específicas reclamadas.

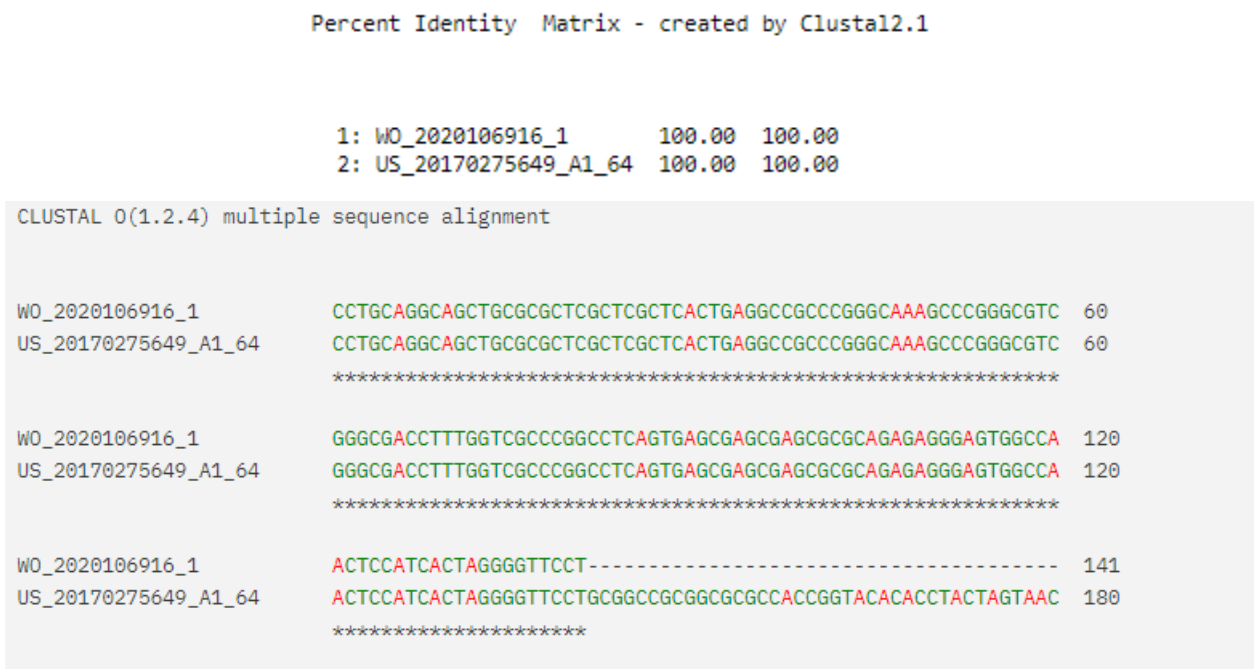
Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el ácido nucleico conocido en D1 con el fin de proporcionar otro ácido nucleico alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias de ITR 5’ con un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la ITR 3’ con 100% de identidad con las SEQ ID NOs: 2 o 3 de la solicitud ya está divulgado en D3 que se refiere a elementos reguladores de ácidos nucleicos que son capaces de mejorar la expresión de genes específicos de músculo, en particular la expresión en músculo cardíaco y/o músculo esquelético, donde los elementos reguladores están comprendidos en un cassette de expresión que además contiene un promotor y un transgén (Abstract, Reivs. 1 a 11). Donde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 64 de D3 comprende a las SEQ ID NOs: 1 y 3 de la solicitud

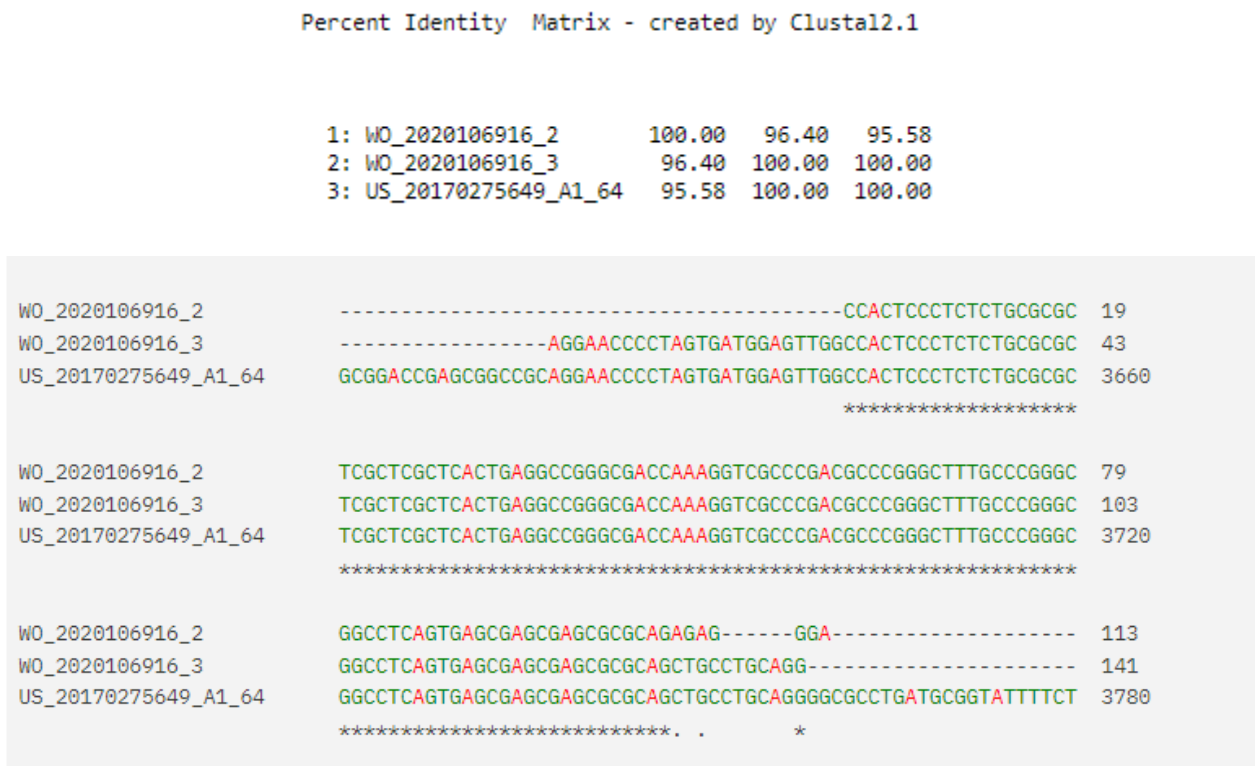
Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

con un 100% de identidad, así como la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 95.58% de identidad (alineamientos 4 y 5). Adicionalmente, D3 menciona que entre las enfermedades que se pueden beneficiar de los casetes de expresión y vectores divulgados se encuentra la ataxia de Friedreich (Párr. [0217]).



Alineamiento 4. Entre la SEQ ID NO: 64 de D3 y la SEQ ID NO: 1 de la solicitud



Alineamiento 5. Entre la SEQ ID NO: 64 de D3 y las SEQ ID NOs: 2 y 3 de la solicitud

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las secuencias de ITRs del D3 en el ácido nucleico de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Adicionalmente, D1 se refiere a los métodos para la producción de los vectores virales que comprenden contactar la célula en replicación viral con el constructo de vector que comprende el polinucleótido (Pág. 15, Párr. [0082]), en donde los constructos que comprenden el ácido nucleico que codifica el transgén pueden ser plásmidos (Pág. 16, Párr. [0087]), se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las partículas AAV para infusión prolongada (Pág. 33, Párr. [00168]) y señala que las partículas AAV pueden comprender ssAAV o scAAV de cualquiera de los serotipos descritos (Pág. 28, Párr. [0153]).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 27 y 29 a 33 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al ácido nucleico de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación 28 (Radicado NC2021/0008120 del 7 de mayo de 2024) se refiere a: “Un método para producir un vector de AAV recombinante, donde el método comprende poner en contacto una célula productora de AAV con el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1-25 o el plásmido de la reivindicación 26 (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D3
Un método para producir un vector de AAV recombinante, donde el método comprende	Un método para producir un vector viral AVV que comprende (Pág. 15, Párr. [0082], Pág. 16, Párr. [0087]).	Un método para producir un vector AVV que comprende (Párr. [0245]).
poner en contacto una célula productora de AAV con un ácido nucleico	contactar la célula en replicación viral con el constructo de vector que comprende un polinucleótido (Pág. 15, Párr. [0082])	Realizar la cotransfección de células humanas 293T con el plásmido AAV de interés, un plásmido auxiliar adenoviral y una construcción de ácido nucleico (Párr. [0245]).
El ácido nucleico que comprende, de 5' a 3':	Donde el polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: (Pág. 111, Reivs. 1 a 5)	Donde, el ácido nucleico (todo el documento).
una repetición de terminal invertida de 5' (ITR) que comprende SEQ ID NO: 1;	una repetición terminal invertida (ITR) en el 5' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 comprende con un 85,51% de identidad la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 1).	Es un casete de expresión que está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de un virus adenoasociado AAV (Párr. [0077]). Donde la SEQ ID NO: 64 de D3 comprende la SEQ ID NO: 1 de la solicitud (alineamiento 4).
un promotor constitutivo;	Una región promotora (Pág. 111, Reiv. 5)	Un promotor constitutivo específico para músculo (Párr. [0077]).
una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN) que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 19 o 20;	Una secuencia que codifica una proteína frataxina humana (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 19 de la solicitud con un 100% de identidad y la SEQ ID NO: 20 con un 93.68% (alineamiento 2).	Una secuencia que codifica un transgén (Párr. [0077]). No menciona frataxina



Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

una señal de poliadenilación; y	Una señal de poliadenilación (Pág. 111, Reivs. 1 a 5).	Una señal de poliadenilación (Párr. [0077]).
una ITR de 3' que comprende SEQ ID NO: 2 o 3.	Una ITR 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 93.81% y la SEQ ID NO: 3 de la solicitud con un 94.33% de identidad (alineamiento 3)	Una 3' ITR (Fig. 16). Donde la SEQ ID NO: 64 de D3 tiene un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 3 de la solicitud (alineamiento 5).

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 28, ya que divulga un método para la producción de los vectores virales que comprende contactar la célula en replicación viral con el constructo de vector que comprende el polinucleótido, de tal forma que el constructo que comprenden el ácido nucleico que codifica el transgén pueden ser un plásmido (Págs. 15 y 16, Párrs. [0082] y [0087]). El ácido nucleico es un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende: una repetición terminal invertida (ITR) en el 5', una región promotora, una secuencia que codifica una proteína frataxina humana, una señal de poliA y una repetición terminal invertida (ITR) en el 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 1 de la solicitud con un 85.51% de identidad (alineamiento 1), las SEQ ID NO: 19 o 20 de la solicitud con un 100% y 93.68% de identidad, respectivamente (alineamiento 2), y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 94.33% de identidad (alineamiento 3). Además, D1 menciona que, el marco abierto de lectura del polinucleótido codifica una frataxina humana optimizada en uso codónico (Pág.111, Reiv. 4), una partícula AAV que comprende el polinucleótido empacado en una cápside de un serotipo seleccionado de: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47, entre otros (Pág. 111, Reiv. 12) y menciona que la secuencia carga está operablemente unida a un promotor compatible con la célula objetivo, ya sea un promotor específico de especie, inducible, tejido específico o específico de ciclo celular, en donde dicho promotor es eficiente para la expresión de la carga codificada por el genoma viral en la célula blanco; en algunas realizaciones el promotor es una combinación de 382 nucleótidos de la secuencia activadora de CMV y 260 nucleótidos de la secuencia promotora de CBA (Págs. 9 a 11, Párrs. [0052] – [0063]).

D1 también divulga que los promotores que promueven la expresión en la mayoría de los tejidos incluyen, pero no se limitan a la subunidad la del factor de elongación humano (EFla), el promotor intermediario-temprano de citomegalovirus (CMV), el promotor de la beta actina de pollo (CBA) y su derivado CAG, el promotor de la beta glucuronidasa (GUSB) o el promotor de la ubiquitina C (UBC), promotor EF-la, promotor PGK (Págs. 9 a 11, Párrs. [0052] – [0063]).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 28 y el método divulgado en D1, consiste en las secuencias de ITR 5' y ITR 3' (SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 2 o 3) del ácido nucleico.

No hay evidencia de que el incluir específicamente las secuencias de ITR 5' y ITR 3' (SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO: 2 o 3) incluidas en el ácido nucleico proporcione un método con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un ácido nucleico que comprende un transgén que codifica para frataxina el cual comprende además repeticiones de terminal invertida de 5' (ITR) y 3' (ITR), que comprende un promotor específico de tejido, un potenciador de CMV y un sitio de poliadenilación, el cual al ser incluido en un vector AAV presenta una alta expresión de frataxina *in vitro* y en ratones mediante administración de formulaciones intracerebroventricular; y en monos cinomologos en los que 8 serotipos de AAV

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

inyectados por vía intratecal condujeron a niveles de expresión de frataxina humana superiores a 0,5 veces los del control de referencia del cerebro humano y después de 6 semanas ya había sido previsto en dicho documento (ejemplos 1 a 10). Además, la solicitud no evidencia algún efecto técnico asociado a incluir las SEQ ID NO de ITRs específicas reclamadas.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de proporcionar otro método alternativo?

Sin embargo, el incluir secuencias de ITR 5' con un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la ITR 3' con 100% de identidad con las SEQ ID NOs: 2 o 3 de la solicitud en un método de producción de un vector ya está divulgado en D3 que se refiere a un método para producir un vector AVV que comprende realizar la cotransfección de células humanas 293T con el plásmido AAV de interés, un plásmido auxiliar adenoviral y una construcción de ácido nucleico (Párr. [0245]). Donde, el ácido nucleico es un casete de expresión que está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de un virus adenoasociado AAV (Párr. [0077]). Además, se refiere a elementos reguladores de ácidos nucleicos que son capaces de mejorar la expresión de genes específicos de músculo, en particular la expresión en músculo cardíaco y/o músculo esquelético, donde los elementos reguladores están comprendidos en un casete de expresión que además contiene un promotor y un transgén (Abstract, Reivs. 1 a 11). Donde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 64 de D3 comprende a las SEQ ID NOs: 1 y 3 de la solicitud con un 100% de identidad, así como la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 95.58% de identidad (alineamientos 4 y 5). Adicionalmente, D3 menciona que entre las enfermedades que se pueden beneficiar de los casetes de expresión y vectores divulgados se encuentra la ataxia de Friedreich (Párr. [0217]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir las secuencias de ITRs del ácido nucleico del D3 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 28. Por lo cual se considera obvia.

Además, D1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las partículas AAV para infusión prolongada (Pág. 33, Párr. [00168]) y señala que las partículas AAV pueden comprender ssAAV o scAAV de cualquiera de los serotipos descritos (Pág. 28, Párr. [0153]).

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2016115503	1 a 33	Nivel inventivo
D3	US20170275649	1 a 33	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos frente a las objeciones por excepción de patentabilidad

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a las excepciones a la patentabilidad de la solicitud bajo estudio en donde manifestó “*Teniendo en cuenta que*

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

las anteriores reivindicaciones 53 a 56 no han sido incluidas en esta oportunidad, esta objeción se ve superada”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008120 el 7 de mayo de 2024 no presenta materia que esté exceptuada de patentabilidad.

Argumentos frente a la falta de claridad y concisión de las reivindicaciones

El solicitante argumenta que *“En vista de las modificaciones introducidas junto con esta respuesta, se desea indicar que la materia se presenta ahora de manera más clara y concisa.*

Específicamente:

- Se modificó la reivindicación 1 a fin de incorporar las secuencias específicas para la ITR de 5', la ITR de 3' y la proteína frataxina (FTX), y para especificar el tipo de promotor.*
- Dado que no se incluye las anteriores reivindicaciones 2-5, la objeción formulada para ellas ya no es aplicable.*
- No se incluye los porcentajes de identidad de las reivindicaciones que resultaban poco claros, permitiendo superar la objeción en este sentido.*
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 13, 20 y 51, las cuales fueron objetadas por supuesta falta de sustento.*
- Se modificó la nueva reivindicación 6 (anterior reivindicación 24) para especificar que la secuencia Kozak está 5' a la secuencia de transgén.*
- Las reivindicaciones 35 y 38 fueron modificadas para eliminar o modificar los términos que resultaban poco claros.*
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 40 a 42, superando así la objeción formulada para ellas.*
- La nueva reivindicación 29 (anterior reivindicación 47) fue modificada para definir al vector de acuerdo con las secuencias que lo componen, por lo que la reivindicación es clara y se encuentra sustentada en la memoria descriptiva tal como fue presentada.*

Teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones, se establece que la presente invención cumple con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

En respuesta a dichos argumentos se debe indicar que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008120 el 7 de mayo de 2024 no cumple con los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486 como se muestra en el numeral 4.2 del presente oficio. Esto porque la reivindicación independiente no menciona todas las características técnicas esenciales del ácido nucleico reclamado como es el caso de la SEQ ID NO del mismo, las características del promotor y del sitio de poliadenilación, ni de los demás elementos que se mencionan en las reivindicaciones dependientes. Además, presenta errores tipográficos y parte de la materia mencionada en las reivindicaciones dependientes carece de sustento. Por tanto, con las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio no es posible superar las objeciones.

Argumentos frente a las objeciones a la descripción

En cuanto a la falta de suficiencia y claridad del capítulo descriptivo, el solicitante afirma que *“Respecto a la supuesta falta de descripción suficiente, el Solicitante respetuosamente considera que las presentes reivindicaciones modificadas están plenamente sustentadas y habilitadas por la memoria descriptiva, y que una persona versada en la materia sería capaz de poner en práctica plenamente todo el alcance de*

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

las reivindicaciones. Por lo tanto, respetuosamente se solicita que se dé por superada esta objeción.

De esta manera, se establece que la presente cumple con los requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta claridad y suficiencia de la descripción aún continúa siendo pertinente de acuerdo con el numeral 4.3 del presente oficio, en la medida que esta menciona que el ácido nucleico comprende una señal de poliadenilación y un promotor, pero no menciona cuáles son las características técnicas esenciales de estos elementos. Por tanto, no podrían extrapolarse los efectos técnicos a cualquier ácido nucleico de cualquier SEQ ID NO y que comprenda cualquier señal de poliadenilación y cualquier promotor. De esta forma, una persona capacitada tendría una carga excesiva de ensayo y error para llegar al ácido nucleico reivindicado. Tampoco describe las metodologías para fabricar una composición que comprende el ácido nucleico, el plásmido, la célula o el vector de AAV reclamados.

Argumentos frente a la falta de unidad de invención

En cuanto a la falta de unidad de invención el solicitante afirma que *“En función de las modificaciones realizadas, respetuosamente consideramos que las reivindicaciones actuales son novedosas e inventivas sobre el arte previo, incluyendo las referencias D1 y D2 citadas. Por ejemplo, la actual reivindicación 1 requiere, entre otras cosas, (1) una ITR de 5' que comprende SEQ ID NO: 1, (2) un promotor constitutivo, (3) una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN) que comprende una secuencia de SEQ ID NO: 19 o 20; (4) una señal de poliadenilación; y (5) una ITR de 3' que comprende SEQ ID NO: 2 o 3.*

El documento D1 no divulga ni sugiere las secuencias requeridas por la reivindicación 1 modificada.

Además, la solicitud presentada demuestra que la invención reivindicada transduce eficazmente células cardíacas in vivo liberando el transgén reivindicado y prolonga la vida útil cuando se administra a ratones deficientes en FTX. Ver párrafos [0140]- [0144] de la memoria descriptiva.

Por lo tanto, la reivindicación 1 modificada representa un conjunto unificado de características técnicas que proporcionaron un efecto técnico inesperado en vista de D1. El documento D2 tampoco subsana las deficiencias de D1. Respetuosamente se considera que las presentes reivindicaciones tienen, por tanto, la característica técnica común requerida y por lo tanto cumplen con el requisito de unidad de invención.

En consecuencia, la presente solicitud cumple con el requisito de unidad de invención establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

En respuesta a dichos argumentos se menciona que las modificaciones presentadas en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008120 el 7 de mayo de 2024 comprenden la inclusión de las secuencias de las ITRs y el transgén. Esto permite evidenciar que se está reclamando un mismo grupo inventivo cuyo concepto inventivo corresponde a un ácido nucleico que comprende, de 5' a 3': una repetición de terminal invertida de 5' (ITR) que comprende SEQ ID NO: 1; un promotor constitutivo; una secuencia de transgén que codifica la proteína frataxina (FXN) que comprende una

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

secuencia de SEQ ID NO: 19 o 20; una señal de poliadenilación; y una ITR de 3' que comprende SEQ ID NO: 2 o 3.

Sin embargo, cabe aclarar que un concepto común no puede establecerse a partir del efecto técnico como es el caso de la capacidad de transducción, sino de las características técnicas esenciales de la materia reclamada.

Argumentos frente a la falta de novedad de la materia reclamada

El solicitante argumenta que *“Las reivindicaciones modificadas son novedosas, incluso considerando el documento D1. Ninguno de los documentos citados divulga todas y cada una de las características de la invención reivindicada actualmente y, por lo tanto, no pueden anticipar las reivindicaciones según se presentan en esta oportunidad.*

Por ejemplo, las secuencias ITR específicas requeridas por la reivindicación independiente 1 modificada no se divulgan en D1 ni en D2. Por al menos estas razones, la reivindicación 1 y todas las reivindicaciones dependientes de la misma son novedosas con respecto al estado de la técnica.

En consecuencia, la presente solicitud cumple con el requisito de novedad establecido en el Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

Ahora bien, una vez analizados los argumentos y las modificaciones presentados por el solicitante en su respuesta en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008120 el 7 de mayo de 2024, esta Oficina encuentra que la falta novedad ha sido superada. Esto debido a que el documento D1 no divulga modalidades que tengan 100% de identidad con las secuencias de todos los elementos del ácido nucleico reivindicado. Sin embargo, la materia reclamada carece de nivel inventivo como se muestra en el numeral 6.1 del presente oficio.

Argumentos frente a la falta de nivel inventivo de la materia

En cuanto a las objeciones por falta de nivel inventivo de la materia de la solicitud, el solicitante afirma que *“Tal como se explicó previamente, las secuencias mencionadas en la reivindicación 1 modificada no se describen en ninguna de las reivindicaciones de D1 y D2. Tampoco se identifica ninguna base en los documentos citados que hubiera llevado para llegar a las reivindicaciones actuales. Sólo sobre esta base, el Solicitante respetuosamente considera que las presentes reivindicaciones son inventivas a la vista de D1 y/o D2.*

Además, las reivindicaciones son inventivas con respecto a D1 y D2, al menos porque las reivindicaciones tal como se encuentran modificadas pueden dar lugar a un tratamiento cardíaco inesperadamente beneficioso y a una mejora de la esperanza de vida. Por ejemplo, tanto D1 como D2 se centran en la administración de AAV al cerebro. Ver, por ejemplo, el título de D1 («Polinucleótidos dirigidos al sistema nervioso central») y el documento completo. Del mismo modo, D2 se centra específicamente en los efectos terapéuticos en el fenotipo neurológico en un modelo de ratón (ver, por ejemplo, el título y los ejemplos). De hecho, D2 enseña específicamente que «[l]as principales localizaciones de la patología incluyen el sistema nervioso central y periférico y el músculo cardíaco... La cardiomiopatía y la diabetes reflejan localizaciones independientes de degeneración primaria» (página 1, línea 21 a página 2, línea 6; traducción propia, énfasis añadido). Ni D1 ni D2 proporcionan ejemplo alguno de un tratamiento que proporcione beneficios cardíacos.

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Por el contrario, la memoria descriptiva muestra que la invención reivindicada puede proporcionar inesperadamente tales beneficios. El ejemplo 3 se centra en el efecto de un AAV ejemplar (AAV9) portador de FTX en la esperanza de vida de ratones que carecen de FTX en el músculo cardíaco y esquelético, así como en el nivel de expresión de la proteína FTX en el tejido cardíaco (ver también la Figura 3C). A dosis elevadas del AAV, el nivel de expresión de FTX se situó en torno a 2 ng/mg en el tejido cardíaco. Como también se ilustra en la Figura 2, en relación con la supervivencia de los ratones afectados por la ataxia de Friedrich, el grupo de ratones tratados con AAV9-FTX (Grupo 2) tenía una esperanza de vida media que era más del doble de la esperanza de vida de los ratones tratados con solución salina (Grupo 1). En vista de cualquier supuesta divulgación de D1 y/o D2, la persona versada en la materia no podría haber predicho el efecto terapéutico inesperado de la invención reivindicada que resulta en niveles de proteína efectivos inesperados en el tejido cardíaco y más del doble de la esperanza de vida de los ratones que carecen de FTX en el músculo cardíaco y esquelético.

Por al menos estas razones, las reivindicaciones tal como se encuentran pendientes son inventivas frente a D1 y/o D2.

Por lo tanto, se establece que la presente invención es inventiva, cumpliendo con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2021/0008120 el 7 de mayo de 2024 carece de nivel inventivo de acuerdo con el numeral 6.1 del presente oficio. Así mismo, es importante mencionar que al capítulo reivindicatorio modificado se le trasladaron los documentos D1 y D3, por lo cual los argumentos que se refieren al documento D2 ya no resultan pertinentes.

En este caso, el documento más cercano al ácido nucleico reclamado es D1, puesto que divulga un polinucleótido con una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1 a 94 que comprende una repetición terminal invertida (ITR) en el 5', una región promotora, una secuencia que codifica una proteína frataxina humana, una señal de poliA y una repetición terminal invertida (ITR) en el 3' (Pág. 111, Reivs. 1 a 5). Donde la SEQ ID NO: 73 de D1 comprende la SEQ ID NO: 1 de la solicitud con un 85.51% de identidad (alineamiento 1), las SEQ ID NO: 19 o 20 de la solicitud con un 100% y 93.68% de identidad, respectivamente (alineamiento 2), y la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 94.33% de identidad (alineamiento 3).

De esta forma, se ha reconocido que la diferencia ente el ácido nucleico de D1 y el de la solicitud específicamente son las SEQ ID NO de las ITRs. Ahora, esta diferencia no genera un ácido nucleico que tenga un efecto técnico diferente al proporcionado por el documento D1, dado que dicho ácido nucleico es incluido en un vector AAV el cual presenta una alta expresión de frataxina *in vitro* y en ratones mediante administración de formulaciones de AAV a nivel intracerebroventricular; y en monos cinomologos en los cuales 8 serotipos de AAV inyectados por vía intratecal condujeron a niveles de expresión de frataxina humana superiores a 0,5 veces los del control de referencia del cerebro humano y después de 6 semanas (ejemplos 1 a 10). Además, no se evidencia un efecto específico para las secuencias de ITRs de SEQ ID NO: 1, 2 o 3 reclamadas, puesto que todas las pruebas se llevaron a cabo con el casete de SEQ ID NO: 32 y no hay ensayos que evidencien un efecto ventajoso asociado exclusivamente a estas ITRs.

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Reconociendo las diferencias entre la materia reivindicada y la divulgada en D1, se encuentra que el documento D3 ya enseña el incluir secuencias de ITR 5' con un 100% de identidad con la SEQ ID NO: 1 de la solicitud y la ITR 3' con 100% de identidad con la SEQ ID NOs: 3. Puesto que este documento se refiere a elementos reguladores de ácidos nucleicos que son capaces de mejorar la expresión de genes específicos de músculo, en particular la expresión en músculo cardíaco y/o músculo esquelético, donde los elementos reguladores están comprendidos en un cassette de expresión que además contiene un promotor y un transgén (Abstract, Reivs. 1 a 11). Donde la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 64 de D3 comprende a las SEQ ID NOs: 1 y 3 de la solicitud con un 100% de identidad, así como la SEQ ID NO: 2 de la solicitud con un 95.58% de identidad (alineamientos 4 y 5).

De esta forma, a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 y D3 una persona capacitada estaría motivada a incluir las ITRs divulgadas en D3 en el ácido nucleico de D1.

Ahora, respecto a los efectos inesperados que comprende el ácido nucleico, como se indicó anteriormente, no es posible atribuir efectos técnicos a un ácido nucleico con cualquier SEQ ID NO. Además, siguiendo los argumentos del solicitante en los cuales se menciona que el ácido nucleico divulgado en D1 no presenta un efecto a nivel cardíaco, sin embargo, debe mencionarse que este documento divulga que las partículas AVV allí descritas son útiles en el campo de la medicina para el tratamiento, paliación y/o mejora de afecciones o enfermedades tales como, entre otras, trastornos sanguíneos, cardiovasculares, del SNC y/o genéticos (Párr. [0029]). Adicionalmente, D1 sí divulga que la administración intratecal de partículas de AAV que comprenden el ácido nucleico que comprende el transgén de frataxina proporciona un nivel de expresión en el corazón que trata y/o previene las miocardiopatías (Párr. [00158]). Por tanto, su aplicación no está solo limitada al sistema nervioso.

Además, debe mencionarse que el problema que pretende solucionar la solicitud consiste en la necesidad de composiciones y métodos mejorados para producir vectores AAV recombinantes. Sin embargo, dicha necesidad ya es superada con el ácido nucleico que divulga D1.

D1 también divulga que el polinucleótido codifica una frataxina humana optimizada en uso codónico (Pág.111, Reiv. 4), una partícula AAV que comprende el polinucleótido empacado en una cápside de un serotipo seleccionado de: AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV9.47 (Pág. 111, Reiv. 12) y menciona que la secuencia carga está operablemente unida a un promotor compatible con la célula objetivo, ya sea un promotor específico de especie, inducible, tejido específico o un promotor eficiente para la expresión o que comprende un potenciador de 382 nucleótidos de la secuencia activadora de CMV o 260 nucleótidos de la secuencia promotora de CBA (Págs. 9 a 11, Párrs. [0052] – [0063]).

En esta vía, debe mencionarse que D1 divulga diferentes formas en la que se puede aumentar la expresión del transgén, es el caso de una construcción que codifica una frataxina con codones optimizados impulsada por el promotor CB6 y que carece de una secuencia Kozak (SEQ ID NO: 20), la cual permite una expresión mayor de FXN en comparación con una construcción similar con una secuencia Kozak (SEQ ID NO: 30) (tabla 6, Párr. [00401]). O cuando usan constructos que incluyen un promotor CMV o CB6 unido operativamente al transgén, mejora el nivel de expresión de FXN aproximadamente 2 a 3 veces en comparación con constructos que llevan un promotor silvestre de frataxina (tabla 10 y tabla 11).

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

Se debe resaltar que D3 ya divulga elementos reguladores que impulsan la expresión de genes en músculo cardíaco y esquelético y menciona que estos pueden ser de utilidad en enfermedades como ataxia de Friedreich (Párr. [0217]). Así las cosas, se concluye que a la luz de las enseñanzas de D1 y D3 el ácido nucleico reclamado carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2021/0008120		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/062531		21/11/2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
21/11/2018				X					
Solicitante									
Takeda Pharmaceutical Company Limited									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	1 a 33
Palabras clave utilizadas	fraxatin transgen, FXN, nucleic acid, expression cassette, adenoviral vector, ITRs, promoter, polyadenilation site, AAV, Friedreich ataxia, SEQ ID NO: 1 a 18, 21 a 24 y 28 a 64.
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07K 14/47, C12N 15/86, C12N 15/861

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
SIPI	NC2018/0004564	27/04/2018	-	-	A
	NC2019/0005611	29/05/2019	-	-	A
STN	-	-	-	-	-
THE LENS	WO2018175932	26/09/2018	-	-	A
	US20170275649	27/11/2017	1 a 33	Abstract, reivs. 1 a 11	Y
	US20170095538	06/04/2017	-	-	A
	US20180280539	03/10/2018	-	-	A
	US20170350889	06/12/2017	-	-	A
	US20070161031	11/07/2007	-	-	A
	WO2018089527	16/05/2018	-	-	A
ISA/ EPO	WO2016150964	29/09/2016	-	-	A
	WO2017077451	11/05/2017	-	-	A
	WO2018204764	08/11/2018	-	-	A
	US2009221620	03/09/2009	-	-	A
	WO2016115503	21/07/2016	1 a 33	(Pág. 111 Reiv. 5), (Pág.111, Reiv. 4), (Pág. 111, Reiv. 12), (Párr. [0052] –[0063]), (Pág. 15, Párr. [0082]), (Pág. 17, Párr. [0087]), (Pág. 33, Párr. [00168]) y (Pág. 28, Párr. [0153]).	Y
	US2016256571	08/09/2016	-	-	A
	Piguet, F., et al.	01/08/2018	-	-	A

Oficio N° 14549 de 20 de agosto de 2024

Ref. Expediente N° NC2021/0008120

PATBASE	US2014221462	07/08/2014	-	-	A
	US2017128528	11/05/2017	-	-	A
	WO12170771	13/12/2012	-	-	A
	WO17165167	28/09/2017	-	-	A
	WO18089527	17/05/2018	-	-	A
	WO18002783	04/01/2018	-	-	A
GOOGLE	Gérard, C., et al.	08/10/2014	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx. Gérard, C., et al. (2014). An AAV9 coding for frataxin clearly improved the symptoms and prolonged the life of Friedreich ataxia mouse models. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i>, 1, 14044. Piguet, F., et al. (2018). Rapid and Complete Reversal of Sensory Ataxia by Gene Therapy in a Novel Model of Friedreich Ataxia. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 26(8), 1940–1952.					
(²) Categorías de documentos citados “A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada. “T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.					
Fecha del reporte de búsqueda: (25/07/2024)					