

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. **NC2021/0008120**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“VECTOR VIRAL QUE
COMPRENDE UN TRANSGÉN QUE CODIFICA PARA LA FRATAXINA (FXN)
HUMANA”**.
Solicitante: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

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. **14549** notificado electrónicamente el 21 de agosto de 2024, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Reivindicaciones y Descripción

El Examinador concluye que el capítulo descriptivo no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa y señala lo siguiente sobre el pliego reivindicatorio:

- 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 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.
- 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.

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 27 reivindicaciones**, con las cuales se superan las objeciones realizadas por el Examinador de la siguiente manera:

Se modificaron las reivindicaciones y se mantiene aquella materia de invención que encuentra sustento en la memoria descriptiva tal como fue presentada. El sustento particular para las modificaciones puede encontrarse en la siguiente tabla:

Número de reivindicación previo	Nuevo número de reivindicación	Modificación y sustento
1	1	Modificada para actualizar características técnicas, el ejemplo de sustento puede encontrarse en, por ejemplo, los párrafos [0013]-[0015], [0055], [0058]-[0060], [0063], [0081], [0088]-[0091], [0093]-[0100], [0107], [0169], [0170], [0176], [0180], [0184] de la memoria descriptiva y en las reivindicaciones originales 19, 24, 25, 31, 32, 34, 35 y 39.
2	--	No se modificó
3	--	Eliminada
4	3	Modificada para actualizar la dependencia de las reivindicaciones y las características técnicas; el sustento particular puede encontrarse en, por ejemplos los párrafos [0011], [0057], [0105] y [0164]
5	4	Modificada únicamente para actualizar la numeración de las reivindicaciones y la dependencia
6	--	Eliminada

Número de reivindicación previo	Nuevo número de reivindicación	Modificación y sustento
7-12	5-10	Modificada únicamente para actualizar la numeración de las reivindicaciones y la dependencia
13	11	Modificada para actualizar la dependencia de las reivindicaciones y las características técnicas; el sustento particular puede encontrarse en, por ejemplos los párrafos [0014], [0081], [0107], y la reivindicación original 31
14	--	Eliminada
15-16	12-13	Modificada para actualizar la dependencia de las reivindicaciones y las características técnicas; el sustento particular puede encontrarse en, por ejemplos los párrafos [0015], [0060], [0104] y [0179] de la memoria descriptiva y la reivindicación original 34
17	--	Eliminada
18-26	14-22	Modificada únicamente para actualizar la numeración de las reivindicaciones y la dependencia
27	23	Modificada para actualizar características técnicas; el sustento particular puede encontrarse en, por ejemplos los párrafos [0028], [0045], [0046], [0047], [0113] y la tabla 2 de la memoria descriptiva
28-29	24-25	Modificada únicamente para actualizar la numeración de las reivindicaciones y la dependencia
30-31	--	Eliminada
32	26	Modificada para actualizar la numeración, la dependencia de las reivindicaciones y las características técnicas; el sustento particular puede encontrarse en, por ejemplos los párrafos [0009], [0020], [0027], [0051], [0117], [0140]-[0143], [0150], y [0195] de la memoria descriptiva y las reivindicaciones originales 5 y 50.
33	27	Modificada únicamente para actualizar la numeración de las reivindicaciones y la dependencia

Con respecto a la falta de claridad y sustento

La reivindicación 1 se ha modificado para recitar “un promotor constitutivo **que tiene una secuencia de cualquiera de las SEQ ID NO: 6-12**” y “una señal de poliadenilación **que tiene una secuencia de cualquiera de SEQ ID Nos: 21-24**”. Además, se ha modificado la reivindicación 1 para reemplazar la expresión “comprende” por “tiene”.

También se ha modificado el pliego de reivindicaciones para definir de manera técnica la materia a proteger mediante sus secuencias, lo cual está claramente sustentado en la memoria descriptiva tal como se indica en el cuadro anterior.

En cuanto a la objeción de la reivindicación 21 (ahora reivindicación 16) respetuosamente se hace notar que la Tabla 5 describe dichas secuencias como parte de las secuencias de casetes de transferencia ejemplares.

Además, la reivindicación 23 se modificó para que recite “una línea celular” de acuerdo con lo requerido en la acción oficial y del mismo modo se modificó la reivindicación 24. En la misma línea se modificó la nueva reivindicación 26 para que recite “El vector AAV recombinante de la reivindicación 25, donde el vector AAV comprende una proteína de la cápside de **AAV9**.”

En cuanto a la objeción respecto a la reivindicación 33, ahora reivindicación 27, por supuesta falta de sustento, respetuosamente hacemos notar que el Ejemplo 3 del párrafo [0140] de la memoria descriptiva se recita lo siguiente “Se preparó una composición que comprende el plásmido de FXN, un segundo plásmido que comprende secuencias que codifican los genes Rep y Cap de AAV(AAV9) y un tercer plásmido que comprende secuencias que codifican secuencias auxiliares de AAV y se usó para transfectar células HEK293 mediante el uso de un protocolo estándar de “triple transfección”.” Por lo tanto, la composición farmacéutica administrada al sujeto con deficiencia de frataxina comprende el ácido nucleico, la línea celular y el plásmido para formar el AAV9-FXN. En consecuencia, este ejemplo, junto con otras divulgaciones de la memoria descriptiva, sustenta completamente esta reivindicación.

Por lo tanto, las reivindicaciones son claras y están completamente sustentadas en la memoria descriptiva.

Con respecto a la descripción

Como se ha indicado anteriormente, las características técnicas requeridas por la reivindicación 1 modificada y sus dependientes definen claramente las características técnicas necesarias para llevar a la práctica la presente invención. Puede desprenderse del listado de secuencias proporcionado, la Tabla 5, y de los ejemplos qué secuencias son necesarias para reproducir la invención a partir de la memoria descriptiva. No se ha proporcionado ninguna base que demuestre que una persona versada en la materia no sería capaz de poner en práctica la invención reivindicada a la vista de estas divulgaciones, incluyendo, por ejemplo, el casete de transferencia utilizado en el Ejemplo 3, así como el protocolo de los Ejemplos 2 y 3 para producir el rAAV con la cápside AAV9, el transgén y la línea celular. Por lo tanto, respetuosamente consideramos que las

reivindicaciones contienen las características necesarias para llevar a la práctica la invención y están plenamente sustentadas por la divulgación de la memoria descriptiva.

2. Nivel inventivo

En esta oportunidad se han citado los documentos WO2016115503 (D1) y US20170275649 (D3) y el Examinador concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1-3 se ve afectado por la combinación de las enseñanzas de dichos documentos. En particular, el Examinador señala que (i) 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 y (ii) 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.

Con respecto a lo señalado por su Despacho mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

“Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación del nivel inventivo indica:

*“La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna **indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)**”.* (Negrita fuera del texto).

La obligatoriedad de este Manual no reside en su fuerza normativa intrínseca sino en que el mismo es mencionado por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en reiterada jurisprudencia cuando interpreta estas normas de la Decisión 486 y por ende, cuando establece cómo debe adelantarse el estudio de nivel inventivo de una invención.

Así entonces, es posible concluir que, para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

Para los anteriores efectos, el Examinador al realizar el examen de nivel inventivo debe verificar las enseñanzas del arte previo sin adoptar la posición de un inventor que se preguntaría cómo solucionar el problema técnico en cuestión. Lo anterior, por cuanto si se adopta la posición del inventor y se tiene conocimiento tanto del arte previo como de la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

Asimismo, es importante resaltar que si bien el resultado y/o los medios reivindicados en la invención objeto de análisis pudieran ya haber sido conocidos (estado de la técnica), la invención no necesariamente carecerá de nivel inventivo.

En efecto, se pone de presente que si al momento de efectuar el examen de nivel inventivo de una invención cualquiera, los medios usados para la producción de dicho resultado son conocidos, este solo hecho no permitirá al examinador concluir que la invención carece de nivel inventivo y que por ende no puede ser objeto de patente de invención.

Teniendo en cuenta lo anterior y por las siguientes razones, mi representada considera que las reivindicaciones de la presente solicitud son inventivas frente a los documentos D3 y D4 citados por su Despacho. Veamos:

En primer lugar, las secuencias mencionadas en la reivindicación 1 modificada actualmente no se describen en ninguna de las referencias D1 y D3. Tampoco se identifica ninguna base en las referencias citadas que hubiera llevado a una persona con conocimientos técnicos en la materia a realizar las modificaciones necesarias para llegar a las reivindicaciones actuales. Sólo sobre esta base, respetuosamente consideramos que las presentes reivindicaciones son inventivas a la vista de D1 y/o D3.

Además, las presentes reivindicaciones son inventivas con respecto a D1 y D3 al menos porque la presente invención puede dar lugar a mejoras inesperadas en la esperanza de vida media, un beneficio que no se enseña ni se sugiere en las referencias citadas. De hecho, D1 se centra específicamente en la administración de un gen de frataxina funcional al tejido neural (ver, por ejemplo, el título), mientras que D3 se centra supuestamente en la administración de AAV al tejido muscular esquelético y cardíaco, pero no proporciona ningún ejemplo práctico de administración de frataxina funcional a los músculos o el impacto que podría tener en sujetos afectados por la ataxia de Friedreich. Como se ha explicado anteriormente, ninguna de las referencias proporciona ninguna base que hubiera llevado a una persona versada en la materia a realizar las modificaciones necesarias para llegar a la invención reivindicada. Del mismo modo, ninguna referencia, por sí sola o en combinación, habría proporcionado a la persona con conocimientos técnicos ordinarios ninguna expectativa de los beneficios significativos que se pueden lograr con la invención reivindicada.

Es decir, en ninguna de las referencias se enseña el beneficio inesperado de que las construcciones de la solicitud aumenten la esperanza de vida media en ratones deficientes en frataxina. El Ejemplo 3 demuestra que la administración de un casete de transferencia AAV9-FXN, en este caso SEQ ID NO: 32 (que no se divulga en ninguna de las referencias), no solo produjo ADN, ARN y proteínas de frataxina elevados en

muestras de corazón (ver la Figura 3), sino que la supervivencia media de los ratones inyectados con AAV9-FXN fue de 138,5 días, en comparación con la mediana de 64 días de los ratones inyectados con solución salina (ver la Figura 2). Ni D1 ni D3 proporcionan ninguna base o medida de la supervivencia en animales knockout de frataxina, ni la lista de elementos reguladores hace que la invención de la solicitud sea obvia. Un experto en la materia se vería abrumado por una experimentación indebida para averiguar qué elementos de las listas de D1 y D3 darían lugar al resultado de la invención reivindicada.

En vista de lo anterior, respetuosamente consideramos que la presente solicitud es inventiva a la vista de D1 y D3.

3. 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.

4. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado 27 reivindicaciones.
- Evidencia de pago en línea por concepto de modificación a la solicitud y nuevo examen de patentabilidad.

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

P5605



Superintendencia de
Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0008120
Recibo: 24-89704
Fecha: 12/11/2024

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Consignación No: 1039074

Patente PCT
VECTOR VIRAL QUE COMPRENDE UN TRANSGÉN QUE CODIFICA PARA LA FRATAXINA (FXN) HUMANA

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	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,447,500	\$ 1,447,500
TOTAL					\$ 1,661,500

Página 1

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400