

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: **"CASETES DE EXPRESIÓN PARA LA EXPRESIÓN TRANSGÉNICA EN UN HÍGADO"**.

Solicitante: **GENZYME CORPORATION**

RESPUESTA A OFICIO NO.18553

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. **18553** notificado el 16 de octubre de 2024 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Título

La materia objeto de invención en la presente solicitud de patente se relaciona con una variante de HAP con las mutaciones citadas. Además, y como se discute más adelante en las objeciones a las reivindicaciones, la presente solicitud se relaciona, entre otras cosas, con nuevos vectores de expresión útiles para expresar **cualquier** transgén en el hígado. En consecuencia, el título: "CASETES DE EXPRESIÓN PARA LA EXPRESIÓN TRANSGÉNICA EN UN HÍGADO" refleja con precisión el objeto de las reivindicaciones y la descripción y se solicita que sea aceptado el mismo.

2. Reivindicaciones y Descripción

El Examinador señala lo siguiente:

Con respecto a las reivindicaciones

- Las reivindicaciones 1 a 3 no son concisas porque, se presentan como reivindicaciones independientes, pero, se refieren a un mismo producto. Se sugiere al solicitante presentar una única reivindicación independiente por categoría inventiva de producto y, las demás, si corresponden a verdaderas modalidades, presentarlas como reivindicaciones dependientes.
- Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un vector que comprende un casete o a un casete de expresión que comprende cualquier transgén unido a un promotor mTTR y a cinco posibles potenciadores que pretenden ser caracterizados por sus nombres, sin referir ninguna secuencia de referencia para las regiones estructurales mencionadas, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles casetes de expresión que comprendan cualquier transgén y cualquier tipo de estructura para 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 nucleótidos de cada una de las regiones funcionales, de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 1 no es clara porque, presenta errores tipográficos ya que, se refiere a potenciadores que comprenden “protorombinas” pero, dicho término no es conocido en el campo técnico y parece referirse a un potenciador de “protrombina”. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones y/o aclaraciones necesarias.
- Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque, las expresiones: “potenciadores de protrombina modificados”, “potenciadores modificados de alfa1- microbikunina” y “potenciador modificado de albúmina de ratón” no permiten definir la secuencia a la que se refieren y tampoco indican las modificaciones que contienen los potenciadores. Se sugiere al solicitante definir dichas regiones estructurales por sus secuencias de nucleótidos.
- Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque, se refieren a un casete de expresión que comprende cualquier transgén unido a un promotor mTTR y a cinco posibles potenciadores y dos posibles elementos 3', que pretenden ser caracterizados

por sus nombres, sin referir ninguna secuencia de referencia para dichas estructuras, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles casetes de expresión que comprendan cualquier transgén y cualquier tipo de estructura para 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.

- La reivindicación 4 no es clara porque se refiere al promotor mTTR482 sin definir dicho elemento por su secuencia de nucleótidos. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones deben ser autosuficientes, esto es que de la sola lectura de las mismas deben identificarse todas las características técnicas esenciales de la invención, por lo que debe definirse el promotor por su SEQ ID NO de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- La reivindicación 7 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un casete de expresión que, por definición corresponde a un polinucleótido, pero, pretende caracterizarlo por la expresión: “codifica un polipéptido PAH” que no define estructuralmente la molécula puesto que, menciona solamente uno de los cinco segmentos estructurales mínimos de la molécula y, no lo define ya que, no incluye ninguna secuencia biológica; además, se refiere al polipéptido codificado que es una estructura diferente al transgén que es un polinucleótido, siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles polinucleótidos que codifiquen cualquier estructura para un polipéptido PAH. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes explorados, esto se logra definiéndolos por sus secuencias completas de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.
- Las reivindicaciones 8, 9, 11 a 13 no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un casete de expresión, pero, no definen estructuralmente la molécula puesto que, mencionan solamente uno de los cinco segmentos estructurales mínimos de la molécula y, no lo definen ya que, no incluyen ninguna secuencia biológica; siendo que, la solicitud no ha explorado todos los posibles polinucleótidos que codifiquen cualquier estructura para dichas regiones estructurales. Se sugiere al

solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes explorados, esto se logra definiéndolos por sus secuencias completas de nucleótidos de acuerdo con lo divulgado en la descripción.

- Las reivindicaciones 10 y 14 a 21 no son claras porque se refieren a fragmentos estructurales del casete de expresión que pretenden ser caracterizados mediante porcentajes de identidad de al menos 90% con respecto a secuencias de referencia, pero el término “al menos” y la referencia a porcentajes de identidad se consideran imprecisos porque impiden establecer las estructuras contempladas dentro del alcance de la reivindicación. Además, la solicitud no ha explorado todas las posibles secuencias de nucleótidos allí contempladas. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los casetes explorados, esto se logra eliminando los términos imprecisos y la referencia a porcentajes de identidad e incluyendo las secuencias de las variantes contempladas.
- La reivindicación 24 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un vector que comprende un casete de expresión que está flanqueado por una o dos secuencias de ITR's, pero la solicitud únicamente ha explorado casetes que comprenden dos ITR y que provienen de genomas de AAV específicos. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de los vectores explorados, esto se logra mencionando que el vector comprende dos ITR y señalando el genoma viral de origen de estos.
- La reivindicación 24 no es clara porque contiene errores tipográficos en la expresión: “reivindicaciones 1-21flanqueado” la cual debería escribirse como: “reivindicaciones 1-21 flanqueado”. Se sugiere al solicitante realizar las correcciones necesarias.
- Las reivindicaciones 25 y 26 no se encuentran sustentadas en la descripción porque reclaman un vector que comprende un casete de expresión que está flanqueado por dos secuencias de ITR's o señalando hasta veinte posibles opciones de genomas de ITR de origen para estos, pero, la solicitud únicamente ha explorado casetes que comprenden ITR que provienen de un genoma de AAV2. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una

razonable generalización de los vectores explorados, esto se logra mencionado el genoma viral de origen de los ITRs y/o eliminando las opciones de ITRs provenientes de genomas virales que no han sido explorados en la solicitud.

- La reivindicación 28 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, reclama una partícula que comprende un vector rAAV y, señala que, la partícula comprende hasta veinte posibles opciones de genotipos AAV, en donde la redacción no es clara porque no se entiende qué característica de la partícula es la que se deriva de los genomas referidos. Además, la solicitud únicamente ha explorado partículas que comprenden cápsides de un genoma de AAV específico. Se sugiere al solicitante restringir la reivindicación a una razonable generalización de las partículas exploradas, esto se logra mencionado que la característica a referir es la cápside y eliminando las opciones de cápsides provenientes de genomas virales que no han sido exploradas en la solicitud.
- La reivindicación 30 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque, se refiere a una célula que no es definida como una línea celular. Además, no se evidencia la obtención de ningún tipo de línea celular por lo que, una célula como la reclamada podría referirse a materia exceptuada de patentabilidad. Se sugiere al solicitante eliminar de las reivindicaciones los productos que no han sido explorados en la solicitud.
- La reivindicación 31 no se encuentra sustentada en la descripción porque reclama un kit que comprende el vector, la particular AAV o la composición, pero, la solicitud no ha explorado ningún producto de tipo kit de partes. Se sugiere al solicitante eliminar los productos que no han sido explorados en la solicitud.

Con respecto a la 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 la solicitud se refiere cualquier casete de expresión que comprenda un transgén unido operativamente a un promotor de transtiretina de ratón (mTTR); y un potenciador que comprende una o dos protrombinas modificadas (pPrT2), uno o dos potenciadores modificados de alfa1-microbikunina (mA1MB2), un

potenciador modificado de albúmina de ratón (mEalb), un potenciador del virus de la hepatitis B II (HE11) o un potenciador CRM8, cualquier vector que comprenda el casete, cualquier partícula de rAAV que comprenda el vector, cualquier composición que comprenda el casete, pero, únicamente se presenta evidencia técnica concreta y explícita para los casetes de expresión, células y composiciones que comprenden un constructo ITR-A1MB2-mTTR-HI-hPAH V1- BGHpA-ITR SEQ ID NO: 5 o un constructo ITR-A1MB2-mTTR-HI[noATGs]-hPAH V1- BGHpA-embutidor-ITR SEQ ID NO: 6 (Págs. 90 a 135).

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 veintiocho (28) reivindicaciones, en donde se han realizado las siguientes modificaciones y se hacen las siguientes aclaraciones:

- La reivindicación 2 del nuevo pliego reivindicatorio ahora depende de la reivindicación 1 y la reivindicación previa 3 ha sido eliminada del nuevo pliego reivindicatorio.
- La reivindicación 1 se modifica para especificar secuencias con al menos un 90% de identidad a secuencias específicas para cada uno de los cinco potenciadores. Estas secuencias fueron citadas en las reivindicaciones previas 15-19, las cuales no fueron objetadas. En consecuencia, la reivindicación 1 es clara.
- Se ha reemplazado la expresión “protorombina” por “protrombina”.
- La reivindicación 1 se modifica aquí para definir los potenciadores por SEQ ID NOS.
- La reivindicación 2 se enmienda especificando secuencias con al menos un 90% de identidad a secuencias específicas para cada uno de los dos elementos 3'. Estas secuencias fueron citadas en las reivindicaciones previas 20 y 21, las cuales no fueron objetadas.
- La reivindicación 4 se modifica para recitar que el promotor mTTR482 comprende los nucleótidos 488 a 833 de SEQ ID NO: 5. SEQ ID NO: 5 representa un ejemplar de casete de expresión completa que incluye el promotor mTTR482. El apoyo para el promotor mTTR482 se puede encontrar,

al menos, en el párrafo [0339], donde el promotor mTTR482 se describe con más detalle en Nambiar et al. (Hum Gene Ther Methods. 2017. 28(1):23-38).

- Las reivindicaciones actuales se dirigen a un casete de expresión para la expresión hepática de cualquier transgén. En la presente solicitud se proporciona una secuencia de polinucleótidos que codifica HAP como un transgén ejemplar. La aplicación proporciona 2 secuencias HAP de tipo salvaje ejemplares de GenBankAAA60082.1 y AAC51772.1 (SEQ ID NO: 1) y GenBank AAH26251.1 (SEQ ID NO: 2), así como una secuencia de codificación ejemplar para PAH (SEQ ID NO: 14). En consecuencia, la persona versada en la materia entendería que la reivindicación 7 cubre cualquier secuencia de HAP, incluidas las secuencias específicas divulgadas en la solicitud.
- Los componentes recitados (es decir, un intrón, una señal de poliadenilación y un relleno) son componentes conocidos de los casetes de expresión y alguien experto en la técnica apreciaría fácilmente que muchos intrones diferentes, señales de poliadenilación y secuencias de relleno podrían emplearse en los casetes de expresión hepática reclamados instantáneamente que tienen el promotor TTR requerido y uno o más de cinco potenciadores específicos diferentes.
- La solicitud proporciona suficientes detalles para que una persona versada en la materia identifique variantes de las secuencias específicas con al menos un 90% de identidad. Ver, al menos, el Ejemplo 1 de la solicitud, que describe en detalle una forma de construir un vector de expresión específico del hígado. El ejemplo 1 también describe los ensayos que una persona experta en la materia puede emplear para probar la expresión específica del hígado. Por lo tanto, la persona versada en la materia, tiene suficiente divulgación para hacer y probar variantes de casete de expresión de las secuencias específicas que conservan la expresión específica del hígado.
- La reivindicación 24 se modifica especificando que comprende dos RTI.
- Con respecto a las reivindicaciones 25 y 26, se aclara que si bien los ejemplos se centran en los ITRs de AAV2 con una cápside de serotipo AAV8, los

expertos en la materia apreciarán fácilmente que se pueden emplear muchos ITRs y cápsidas de AAV diferentes para administrar los casetes de expresión específicos del hígado.

- Con respecto a la reivindicación 28, se aclara que si bien los ejemplos de trabajo se centran en los ITRs de AAV2 con una cápside de serotipo AAV8, los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se pueden emplear muchos ITRs y cápsidas de AAV diferentes para administrar los casetes de expresión específicos del hígado.
- La reivindicación 30 se enmienda aquí para requerir una célula hepática.

De esta manera, se deben tener por superadas las objeciones formuladas a las reivindicaciones por falta de claridad y falta de soporte en la descripción.

3. Nivel inventivo

De acuerdo con el Examinador, el nivel inventivo de la presente solicitud de patente se ve afectado por las enseñanzas de los documentos WO2018126112 (D2) y WO2015038625 (D3). A este respecto, se pone de presente lo siguiente:

De acuerdo con el Examinador, D2 supuestamente enseña un vector AAV para expresar HAP con un promotor de transtiretina y un potenciador de alfa1-microglogulina/bikunina. De otro lado, D3 supuestamente enseña un vector AAV para expresar FVIII en el hígado.

Ni D2 ni D3 enseñan el casete de expresión reclamado que requiere la combinación de un promotor TTR de ratón y uno o más de los elementos potenciadores específicos de la secuencia seleccionada.

El casete de expresión reivindicado instantáneamente produce una expresión robusta en comparación con los sistemas promotores alternativos, como los promotores basados en LP1 o un promotor TTR no emparejado con ninguno de los cinco potenciadores específicos reivindicados. Véase, por ejemplo, la Fig. 1 de la solicitud,

que muestra la expresión mejorada de casetes que tienen mTTR combinado con cualquiera de los cinco potenciadores específicos reivindicados.

Así entonces, la objeción formulada por falta de nivel inventivo se debe tener por superada.

4. 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.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por veintiocho (28) reivindicaciones.
- Comprobante de pago en línea por concepto de modificación a las reivindicaciones.

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**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0006060
Recibo: 25-118160
Fecha: 19/02/2025

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CC: 39.779.654
Pago PSE No: 1074857
CUS: 1278016314

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	\$ 226,000	\$ 226,000
TOTAL					\$ 226,000

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