

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. **NC2021/0008877**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“VECTOR LENTIVIRAL QUE COMPRENDE UN PROMOTOR ESPECÍFICO DE TEJIDO, UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN POLIPÉPTIDO CON ACTIVIDAD OPTIMIZADA DEL FACTOR IX (FIX), Y UNA CUBIERTA LIPÍDICA QUE COMPRENDE UN POLIPÉPTIDO CD47”** (nuevo título)

Solicitante: **BIOVERATIV THERAPEUTICS INC.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

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. 10929** notificado el 15 de julio de 2025, y para el cual solicité oportunamente prórroga el pasado 19 de septiembre de 2025, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Modificación al Título de la Solicitud

Siguiendo las amables indicaciones del Examinador, se ha modificado el título de la solicitud para señalar:

“VECTOR LENTIVIRAL QUE COMPRENDE UN PROMOTOR ESPECÍFICO DE TEJIDO, UNA SECUENCIA DE ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN POLIPÉPTIDO CON ACTIVIDAD OPTIMIZADA DEL FACTOR IX (FIX), Y UNA CUBIERTA LIPÍDICA QUE COMPRENDE UN POLIPÉPTIDO CD47”

En consecuencia, el nuevo título refleja con mayor claridad el objeto reivindicado, cumpliendo con los requisitos del Artículo 27 de la Decisión 486.

2. Modificación a las Reivindicaciones

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 trece (13) reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- Se ha modificado el contenido de la reivindicación 1, a fin de incluir características técnicas adicionales del vector lentiviral de la invención, conforme a lo mencionado en la descripción, por ejemplo, en el párrafo que une las páginas 2 y 3 y en el tercer párrafo de la página 11.
- Se ha modificado la redacción de la reivindicación 4 a fin de presentar la materia de forma más clara.
- No se incluye las anteriores reivindicaciones 5, 7 a 10, 12 a 14 y 21. Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas.
- Se ha incorporado el contenido de las anteriores reivindicaciones 12 y 13 en la nueva reivindicación 6 (anterior reivindicación 11).
- Se ha modificado el preámbulo de la nueva reivindicación 11 (anterior reivindicación 19), para hacer referencia al vector lentiviral de las reivindicaciones 1 a 10.
- No se incluye la expresión relativa a condiciones adecuadas en la nueva reivindicación 13 (anterior reivindicación 22).

Estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y se encuentran debidamente soportadas en la descripción y en las reivindicaciones, según se allegaron inicialmente.

3. Pago por un Nuevo Examen de Patentabilidad y por Modificación de Solicitud en Trámite

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones y en virtud de lo señalado en el literal d), numeral 1.2.2.5.1., del Título X de la Circular Única, se presenta junto con el presente escrito, copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Igualmente, se anexa copia del recibo por concepto de modificación de solicitud en trámite.

Se solicita atentamente tener en cuenta estos pagos y continuar el trámite de la solicitud.

4. Sobre la Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

4.1. Reivindicación 1

El Examinador objetó la reivindicación 1 por falta de claridad y fundamento, citando el uso del término indefinido «alta concentración de polipéptido CD47», la caracterización estructural insuficiente del vector lentiviral y la referencia general a un «promotor específico de tejido».

El solicitante respetuosamente discrepa, sin embargo, a fin de acelerar el examen, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar un rango cuantificable de expresión de CD47 (entre 1,5 y 40 veces superior al vector de control producido en células HEK293T no modificadas). La modificación también recoge un grupo de promotores específicos de tejido entre los que elegir, conforme a lo indicado anteriormente y lo mencionado en la descripción.

4.2. Reivindicación 4

El Examinador objetó la reivindicación 4 por falta de claridad, afirmando que el uso de términos generales como «y/o» y «cualquier combinación de los mismos» creaba ambigüedad en cuanto a los componentes esenciales del vector lentiviral. Además, el Examinador señaló que la descripción no ofrecía suficiente soporte para la inclusión conjunta o alternativa de todos los elementos enumerados.

Sin embargo, el solicitante respetuosamente discrepa y, con el fin de agilizar el examen, la reivindicación 4 se ha modificado con las expresiones mencionadas.

4.3. Reivindicación 5

En respuesta a la objeción del Examinador respecto a la reivindicación 5, se desea indicar que ésta no ha sido incluida en esta oportunidad, sin perjuicio ni renuncia, únicamente para agilizar el trámite.

4.4. Reivindicación 6

El Examinador objetó la reivindicación 6 señalando que la reivindicación se refiere a una «secuencia completa o truncada de gag» sin referencia previa a una secuencia de gag en las reivindicaciones anteriores y sin suficiente soporte en la descripción.

Para abordar esta objeción, se ha modificado la dependencia de la reivindicación 6 (renumerada como 5) para que dependa de la reivindicación 4, que proporciona la base antecedente necesaria.

4.5. Reivindicaciones 7-10

El Examinador objetó las reivindicaciones 7 a 10 por falta de claridad y soporte, afirmando que la inclusión de propéptidos y péptidos señaladores introducía numerosas posibilidades indefinidas y que la descripción no soportaba suficientemente los vectores lentivirales que comprendían los componentes reivindicados. Sin ceder a la posición del Examinador y con el único fin de agilizar el trámite, las reivindicaciones 7 a 10 no han sido incluidas, sin perjuicio ni renuncia, lo que hace que la objeción no sea aplicable.

4.6. Reivindicaciones 11, 12 y 13

El Examinador objetó la reivindicación 11 por falta de claridad y soporte, citando el uso de términos amplios como «secuencia de nucleótidos heteróloga» y «secuencia de aminoácidos heteróloga» sin definición estructural ni contexto funcional.

Para atender esta objeción, se ha modificado la reivindicación 11 incorporando las limitaciones estructurales anteriormente mencionadas en las reivindicaciones 12 y 13. Por lo tanto, no se incluye las anteriores reivindicaciones 12 y 13. La reivindicación modificada define ahora claramente los elementos heterólogos especificando los tipos de secuencias y su relación posicional con el polipéptido FIX.

4.7. Reivindicación 14

La reivindicación 14 se objeta por ser poco clara y no estar soportada, ya que se refiere a posiciones específicas «aguas abajo de un aminoácido» sin especificar la estructura del polipéptido modificado ni cómo se ve afectada su actividad FIX. Sin aceptar la posición del Examinador y con el único fin de avanzar en la tramitación,

no se incluye la reivindicación 14 sin perjuicio ni renuncia, lo que hace que esta objeción no sea aplicable.

4.8. Reivindicaciones 16-18

El Examinador objetó las reivindicaciones 16 a 18 por falta de claridad y soporte, afirmando que los rangos reivindicados para la densidad de CD47 eran demasiado amplios y que la unidad «pm²» era incorrecta.

Para abordar estas objeciones, la unidad se ha corregido a «µm²», tal y como se menciona en la descripción. Con respecto a los rangos numéricos, el solicitante señala que la descripción proporciona datos experimentales que demuestran las densidades superficiales de CD47 en un rango de valores, incluidos umbrales específicos como 225 y 400 moléculas/µm². Estos datos respaldan el rango reivindicado de 20 a 1000 moléculas/µm² y establecen que los vectores lentivirales dentro de este rango exhiben propiedades funcionales relevantes para la invención, incluyendo una reducción de la eliminación inmunitaria y una mejora de la actividad FIX. Además, en Japón se han concedido reivindicaciones que recogen rangos similares.

4.9. Reivindicaciones 19-21

El Examinador objetó las reivindicaciones 19 a 21 por falta de claridad y concisión, señalando que estas reivindicaciones deberían depender del vector lentiviral de la reivindicación 1, ya que recitan una célula que comprende el vector.

En respuesta a esta objeción, las reivindicaciones 19 a 21 se han modificado para que dependan de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que definen el vector lentiviral en términos estructuralmente soportados. Esta modificación aclara la relación entre la célula y el vector reivindicado, resuelve el problema de la dependencia y garantiza que el alcance de las reivindicaciones se ajuste adecuadamente a la invención descrita. Estas modificaciones superan las objeciones del Examinador en cuanto a claridad, apoyo y concisión.

El Examinador también consideró que las reivindicaciones 19 y 20 carecen de una caracterización estructural suficiente del vector lentiviral y contienen referencias vagas a promotores específicos de tejidos y modificaciones celulares.

Tal y como se han modificado, las reivindicaciones incorporan todas las limitaciones estructurales necesarias que se recogen en las reivindicaciones 1 a 10, incluidas las secuencias promotoras definidas y los parámetros de sobreexpresión de CD47. Esta dependencia garantiza que la célula reivindicada esté clara y plenamente soportada por las reivindicaciones anteriores y la descripción.

4.10. Reivindicación 21

El Examinador objetó la reivindicación 21 por falta de concisión. La reivindicación 21 no ha sido incluida en esta oportunidad, sin perjuicio ni renuncia, lo que hace que esta objeción no sea aplicable.

4.11. Reivindicación 22

El Examinador objetó la reivindicación 22 por falta de claridad debido a la expresión «condiciones adecuadas». Dicha expresión no ha sido incluida en la reivindicación, permitiendo superar la objeción.

Por lo tanto, las reivindicaciones cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Sobre la Descripción

El Examinador sostiene que la descripción no divulga suficientemente la invención para que una persona experta en la materia pueda reproducirla sin experimentación indebida.

El solicitante respetuosamente discrepa. Sin embargo, para agilizar el trámite, las reivindicaciones se han restringido tal y como se describe en las secciones anteriores y, por lo tanto, abarcan un objeto que está plenamente soportado por la descripción.

La descripción incluye numerosos ejemplos experimentales que respaldan el objeto reivindicado, incluidos datos sobre la densidad superficial de CD47, la actividad FIX y la expresión específica de tejidos. Estos ejemplos proporcionan una orientación técnica adecuada y demuestran que la invención es habilitada en todo su alcance.

Un experto en la materia, basándose en sus conocimientos medios y en el contenido detallado de la solicitud, sería capaz de llevar a cabo la invención, sin requerir experimentación indebida.

En consecuencia, la presente solicitud cumple con el requisito de soporte establecido en el Artículo 28 de la Decisión 486.

6. Nivel Inventivo

El Examinador ha objetado todas las reivindicaciones por falta de nivel inventivo sobre la combinación de D2 y D3, afirmando que el vector lentiviral reivindicado representa una combinación obvia de elementos conocidos sin proporcionar un efecto técnico superior.

El solicitante respetuosamente discrepa.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, las reivindicaciones tienen un alcance significativamente más limitado y definen un vector lentiviral que comprende una secuencia FIX optimizada para codones (SEQ ID NO: 1), un promotor específico de tejido seleccionado entre APOA2, SERPINA1 (hAAT), mTTR o MIR122, y una cubierta lipídica que comprende el polipéptido CD47 expresado a un nivel entre 1,5 y 40 veces superior al de un vector de control producido en células HEK293T no modificadas. Las reivindicaciones especifican además la producción en células huésped CD47alto/MHC-I⁺ e incluyen limitaciones estructurales soportadas por la solicitud tal y como se presentó.

Ni D2 ni D3, ni su combinación, enseñan o sugieren la configuración específica descrita en las reivindicaciones modificadas.

D2 describe la expresión de CD47 para reducir la eliminación de macrófagos, mientras que D3 divulga secuencias FIX optimizadas y promotores específicos del hígado. Sin embargo, la presente invención integra estos elementos de una manera novedosa y no obvia, lo que da lugar a efectos técnicos inesperados, entre los que se incluyen la reducción de la eliminación inmunitaria, la mejora de la biodistribución, la expresión sostenida de FIX durante al menos 60 días y la reducción de los requisitos de dosis efectiva. Estos efectos están soportados por datos experimentales en la descripción, incluidos los ejemplos 2 a 4.

El estado de la técnica no proporciona motivación alguna para combinar las enseñanzas de D2 y D3 de la manera reivindicada, ni sugiere los niveles específicos de expresión de CD47 o el uso de células productoras de MHC-I⁺. Los inventores superaron un reto de administración e inmunogenicidad en la terapia génica lentiviral que no se abordaba en D2 ni en D3.

Además, se han concedido reivindicaciones de alcance similar en Japón (JP2021/531954), lo que confirma que el objeto reivindicado cumple los requisitos de nivel inventivo según las normas internacionales.

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.

7. Conclusión

En vista de 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.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones 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/jms
P5615



**Superintendencia de
Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2021/0008877

Recibo: 25-202074

Fecha: 12/11/2025

CASTELLANOS & CO

NI: 8.001.746.411

Pago PSE No: 1186928

CUS: 1922952191

Patente PCT

USO DE VECTORES LENTIVIRALES QUE EXPRESAN EL FACTOR IX

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 1,522,000	\$ 1,522,000
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 225,000	\$ 225,000
TOTAL					\$ 1,747,000