

REIVINDICACIONES

1. Un método para administrar un agente terapéutico al sistema nervioso central de un mamífero que comprende administrarle a la cisterna magna del mamífero una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV y un vector que comprende un ácido nucleico codificante de un agente terapéutico insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV de una manera eficaz para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR) del mamífero, de modo que las células expresen el agente terapéutico en el mamífero.
2. Un método para tratar una enfermedad en un mamífero que comprende administrarle a la cisterna magna del mamífero una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV y un vector que comprende un ácido nucleico codificante de un agente terapéutico insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV de una manera eficaz para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR) del mamífero, en donde la célula expresa el agente terapéutico para tratar la enfermedad.
3. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2 en donde el agente terapéutico es un ácido nucleico terapéutico.
4. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 2 en donde el agente terapéutico es una proteína.
5. El método de la reivindicación 4 en donde el ácido nucleico codifica una hidrolasa lisosómica.
6. El método de la reivindicación 5 en donde la proteína es TPP1.
7. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 en donde la enfermedad es una enfermedad de almacenamiento lisosómico (LSD).
8. El método de la reivindicación 7 en donde la LSD es ceroidolipofuscinosis infantil o infantil tardía (LINCL), enfermedad neuronopática de Gaucher, de Batten juvenil, Fabry, MLD, Sanfilippo A, Hunter, Krabbe, Morquio, Pompe, Niemann-Pick C, Tay-Sachs, Hurler (MPS-I H), Sanfilippo B, Maroteaux-Lamy, Niemann-

Pick A, cistinosis, Hurler-Scheie (MPS-I H/S), síndrome de Sly (MPS VII), Scheie (MPS-I S), de Batten infantil, gangliosidosis GM1, mucopolipidosis tipo II/III o de Sandhoff.

9. El método de la reivindicación 8 en donde la enfermedad es LINCL.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16 en donde la enfermedad es una enfermedad neurodegenerativa.
11. El método de la reivindicación 10 en donde la enfermedad neurodegenerativa es mal de Alzheimer, enfermedad de Huntington, ALS, hemiplejia espástica hereditaria, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular espinal, enfermedad de Kennedy, una enfermedad de repetición de poliglutamina o enfermedad de Parkinson.
12. El método de la reivindicación 11 en donde la enfermedad neurodegenerativa es el mal de Alzheimer.
13. El método de la reivindicación 12 en donde la proteína es una proteína de isoforma ApoE protectora.
14. El método de la reivindicación 13 en donde la isoforma ApoE protectora tiene el 80 % de homología con ApoE ϵ 2.
15. El método de la reivindicación 13 en donde la isoforma ApoE protectora tiene el 100% de homología con ApoE ϵ 2.
16. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 en donde la partícula de rAAV se inyecta en 1-5 ubicaciones en el cerebro.
17. El método de la reivindicación 16 en donde la partícula de rAAV se inyecta en una única ubicación en el cerebro.
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 17 en donde la partícula de rAAV es una partícula de rAAV2, rAAV4, rAAV5 y/o rAAV9.

19. El método de la reivindicación 18 en donde la partícula de rAAV es una partícula de rAAV2.
20. El método de la reivindicación 18 en donde la partícula de rAAV es una partícula de rAAV9.
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 en donde el agente terapéutico se administra en una única dosis a la cisterna magna del mamífero.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 que además comprende la administración de un agente de inmunosupresión.
23. El método de la reivindicación 22 en donde el agente de inmunosupresión es un agente antiinflamatorio.
24. El método de la reivindicación 23 en donde el agente antiinflamatorio es micofenolato.
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 en donde el rAAV se administra en una dosis de aproximadamente 1-5 ml de 1×10^5 - 1×10^{16} vg/ml.
26. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 en donde el rAAV se administra en una dosis de aproximadamente 1-3 ml de 1×10^7 - 1×10^{14} vg/ml.
27. El método de cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 24 en donde el rAAV se administra en una dosis de aproximadamente 1-2 ml de 1×10^8 - 1×10^{13} vg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un agente antiinflamatorio y una partícula de rAAV que comprende:
 - a. una proteína de la cápside del AAV2 (como se describe en SEQ ID NO: 1 o 3) o AAV4 (como se describe en SEQ ID NO: 2 o 4); y
 - b. un vector que comprende un ácido nucleico codificante de TPP1, como se describe en Figura 14, 16 o 17; o una proteína de isoforma ApoE protectora, el cual está insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR).
2. La composición de la reivindicación 1 en donde la célula expresa el TPP1 o una proteína de isoforma ApoE protectora y secreta el TPP1 o una proteína de isoforma ApoE protectora al LCR.
3. La composición de la reivindicación 2 en donde la célula es una célula ependimal, pial, endotelial, del ventrículo cerebral y/o de meninges.
4. La composición de la reivindicación 1 en donde el ácido nucleico codifica TPP1.
5. La composición de la reivindicación 1 en donde el ácido nucleico codifica una proteína de isoforma ApoE protectora.
6. La composición de la reivindicación 5 en donde la isoforma ApoE protectora tiene el 80 % de homología con ApoE ϵ 2.
7. La composición de la reivindicación 5 en donde la isoforma ApoE protectora tiene el 100% de homología con ApoE ϵ 2.
8. La composición de la reivindicación 1 en donde el agente antiinflamatorio es micofenolato.

9. La composición de la reivindicación 1, en donde la partícula de rAAV comprende una proteína de la cápside del AAV2.
10. La composición de la reivindicación 1, en donde la partícula de rAAV comprende una proteína de la cápside del AAV4.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 444

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR ENFERMEDADES CEREBRALES".-Clase A61K 48/00.-Expediente número 16-049.573.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea de 12 de febrero de 2019 y a mi solicitud de plazo del 6 de mayo de 2019.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **1244** en relación con a la modificación no aceptada del capítulo reivindicatorio, la excepción a la patentabilidad y la afectación de la patentabilidad de la invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **SOLICITUD DIVISIONAL.**

En primer lugar, me permito manifestar ante ese Despacho que se ha fraccionado la materia de la presente solicitud en una solicitud parental y una solicitud divisional. Por lo tanto, conforme a lo estipulado en el artículo 36 de la Decisión Andina 486/2000, se ha dividido la presente solicitud de patente en dos (2) solicitudes, a saber:

i) Una solicitud parental, donde se reclama un método para administrar un agente terapéutico al sistema nervioso central de un mamífero, en particular a la cisterna magna.

Teniendo en cuenta lo anterior, el capítulo reivindicatorio de la solicitud parental queda constituido por las reivindicaciones 1, 2 y 13 a 37 actualmente presentadas, las cuales corresponden al capítulo original radicado el 26 de febrero de 2016 y sobre el cual se realizó el estudio de patentabilidad correspondiente al Oficio 1244; y

ii) Una solicitud divisional, donde se reclama un método para administrar un agente terapéutico al ventrículo cerebral, el espacio subaracnoide y/o el espacio intratecal del mamífero.

A la luz de lo anterior, me permito mencionar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional está compuesto por 10 reivindicaciones las cuales corresponden de forma literal a las reivindicaciones 3 a 12 actualmente presentadas.

Adicionalmente, me permito señalar que la presentación de la divisional junto con los documentos pertinentes, que se deben allegar con la misma, son descritos en detalle en el memorial de presentación de divisional, presentado el día de hoy a través de la plataforma SIPI.

4. **MODIFICACIÓN AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

A este respecto, me permito manifestar que es deseo del solicitante presentar un **capítulo reivindicatorio modificado**, el cual remplace al actualmente presentado que resulta de la división literal del capítulo del 26 de febrero de 2016, con el propósito de superar las objeciones presentadas como parte del concepto técnico realizado por ese Despacho.

En conexión con el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado**, me permito resaltar que éste no constituye de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que define composiciones que comprenden un agente antiinflamatorio y una partícula de rAAV, que es el objeto de la presente invención según las enseñanzas de la memoria descriptiva.

Dichas modificaciones se exponen a continuación:

- ✓ **Nueva Reivindicación 1:** Se basa en la reivindicación 1 del capítulo reivindicatorio presentado originalmente, que se ha modificado para reivindicar una composición que comprende un agente antiinflamatorio y una partícula de rAAV. Esta modificación tiene soporte a lo largo de la memoria descriptiva.
- ✓ **Nueva Reivindicación 2:** Se basa en la reivindicación 14 del capítulo reivindicatorio originalmente presentado, que se ha modificado para especificar que la célula expresa el TPP1 o la proteína isoforma de ApoE protectora. Esta afirmación tiene sustento en las páginas 13-14 de la descripción.
- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 3 a 8:** corresponden respectivamente a las reivindicaciones 15, 16, 23, 24, 25 y 34 del capítulo reivindicatorio originalmente

presentado, en las cuales el preámbulo ha sido modificado para referirse a una composición.

- ✓ **Nuevas Reivindicaciones 9 y 10:** corresponden respectivamente a nuevas reivindicaciones que especifican que la partícula de rAAV comprende una proteína de la cápside de AAV2 (reivindicación 9) o AAV4 (reivindicación 10). Estas reivindicaciones encuentran soporte a lo largo de toda la descripción, y particularmente en las páginas 3, 4, 22, 24 y en el ejemplo 1.

De acuerdo con lo anterior, me permito señalar que **las reivindicaciones 2, 13-15, 17-22 y 26-33** del capítulo reivindicatorio originalmente presentado fueron **eliminadas** del capítulo modificado. Asimismo, me permito aclarar que el orden de numeración y dependencia de las nuevas reivindicaciones se ha reajustado de acuerdo con las modificaciones anteriormente descritas.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por 10 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera más clara y concisa a las características técnicas esenciales del objeto de la presente solicitud, y cuentan con pleno sustento en las enseñanzas de la descripción.

5. **MODIFICACIONES NO ACEPTADAS.**

Ahora, sobre el capítulo reivindicatorio modificado presentado el 1 de agosto de 2018, la Señora Examinadora señala que éste no fue aceptado y argumenta lo siguiente:

"No se aceptan las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas el 1 de agosto de 2018 mediante radicado N° 16049573, puesto que se refieren a una composición que comprende un agente antiinflamatorio y una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside de AAV2 o AAV4 y un vector que comprende un ácido nucleico que codifica TPP1 o una proteína de isoforma ApoE protectora, el cual está inserto entre un par de repeticiones terminales invertidas del AAV, materia que amplía el objeto de la solicitud.

De acuerdo con lo divulgado en la integridad del capítulo descriptivo, todo el desarrollo de la invención está orientado a un método de tratamiento (terapia génica) de una enfermedad de almacenamiento lisosómico que consiste en la administración del vector que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína TPP1. Los ejemplos 1 y 2 se refieren a la administración de AAV2-CLN2 en el cerebro de perros con lipofuscinosis ceroida neuronal infantil tardía (LINCL) mediante la inyección en el ventrículo lateral o en el ventrículo lateral y la cisterna magna, así como la inyección de AAV.TPP1 en el cerebro de Rhesus.

No se evidencia en el capítulo descriptivo la obtención de una composición farmacéutica con sus proporciones y excipientes, y tampoco existe evidencia del desarrollo de una composición que comprenda de forma simultánea una partícula de rAAV con una proteína de la cápside de AAV2 o AAV4 y un vector con un ácido nucleico que codifica TPP1 junto con un agente antiinflamatorio, por lo cual se considera que no existe sustento para las modificaciones propuestas por el solicitante.

Cabe resaltar que, si bien el ejemplo 1 menciona la administración de micofenolato como agente antiinflamatorio, dicha administración no se realizó de forma simultánea ni haciendo parte de una misma formulación con el vector, tal como se evidencia en la descripción de las figuras 6 y 7 "La figura 6 muestra los resultados del pretratamiento con micofenolato sobre el suministro de actividad sostenida", "Figura 7. La introducción de micofenolato en el momento de la disminución de la actividad enzimática o antes de la transferencia génica mejora drásticamente la durabilidad de la expresión de TPP1 en un perro después del suministro de AAV.TPP1 al epéndimo" (Pág. 5 y 6 del capítulo descriptivo radicado N° 16-49573-0000-0000 del 26 de febrero de 2016), por lo que es claro que el agente antiinflamatorio se administró de forma previa o posterior a la administración del vector y no como parte de una misma composición. (...)"

Con respecto a lo anterior, me permito señalar que el documento de guía actual para realizar el examen de patentabilidad en la Superintendencia de Industria y Comercio, es decir, la GUÍA PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELOS DE UTILIDAD, en el numeral 2.2 "Modificaciones", establece que:

"Cuando la descripción menciona además de los métodos de tratamiento, los elementos generales que conforman las composiciones tales como los excipientes y principios activos, aunque no describa una composición específica, entonces el examinador aceptará la modificación del capítulo reivindicatorio de método de tratamiento a composición." (Énfasis añadido)

En consecuencia, me permito aclarar que en ninguna parte de dicha guía o de la Decisión Andina 486 se menciona que, para aceptar la modificación de un capítulo reivindicatorio, en donde inicialmente se reclama un método de tratamiento, la materia reclamada en dicha modificación, en este caso una composición, deba estar explícitamente ejemplificada en la memoria descriptiva, tal y como lo muestra el numeral mencionado de la guía de patentes.

En relación con lo anterior, atentamente me permito afirmar que la composición reivindicada presenta pleno sustento en la descripción de la presente invención tal y como fue originalmente presentada, pues la persona normalmente versada en la materia

encontraría la información suficiente para obtener una composición de acuerdo reclamado. De esta manera, me permito resaltar el sustento de la descripción para la composición reclamada en el capítulo reivindicatorio modificado, como sigue:

- La composición en forma general en la página 30: “(...) *se prepara una composición que comprende la partícula de rAAV y el agente antiinflamatorio (...)*”;
- La proteína de la cápside del AAV en las páginas 2, 8, 9 y en la figura 1A: “(...) *una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV (...)*” (página 2), “*Una partícula de AAV es una partícula viral que comprende una proteína de la cápside de AAV. (...) La partícula puede ser una partícula que comprenda AAV2 y otras proteínas de la cápside de AAV (es decir, una proteína quimérica, como AAV4 y AAV2).*” (página 8), “*Además, la partícula puede ser una partícula que comprende la proteína de la cápside de AAV4 y AAV2, es decir, una proteína quimérica.*” (página 9), la figura 1A muestra un alineamiento de proteínas de AAV2 (SEQ ID NO:1) y AAV4 (SEQ ID NO:2) y la figura 1B es un alineamiento de nucleótidos de AAV2 (SEQ ID NO:3) y AAV4 (SEQ ID NO:4);
- El vector en las páginas 2, 13 y 26: “(...) *y un vector que comprende un ácido nucleico codificante de un agente terapéutico insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV de una manera eficaz para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el mamífero, de modo que las células expresen el agente terapéutico en el mamífero.*” (página 2), “(...) *una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV (...)*” (página 2), “(...) *una partícula de AAV que comprende el ácido nucleico insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV (...)*” (página 13), “*En determinadas modalidades, el vector viral comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un agente terapéutico. En determinadas modalidades, el agente terapéutico es TPP1*” (página 13), y “*En determinadas modalidades, el ácido nucleico que se administra codifica TPP1, una TPP1 que tiene identidad sustancial con la TPP1 de tipo salvaje y/o una variante, mutante o fragmento de TPP1. La secuencia de aminoácidos de TPP1 humana se proporciona en la figura 14 y la secuencia de ácidos nucleicos se proporciona en la figura 15. La figura 16 proporciona la secuencia de aminoácidos de TPP1 de Macaca mulatta (...)*” (página 26); y
- La proteína de isoforma ApoE protectora en las páginas 14 y 30: “*El vector también puede comprender una proteína de isoforma ApoE protectora.*” (página 14), “(...) *una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV (...)*” (página 2), “*En determinadas modalidades, el ácido nucleico que se administra codifica ApoE, (...)*” (página 30).

Asimismo, me permito indicar mi desacuerdo con la opinión de la examinadora con respecto a las figuras de la solicitud.

En este sentido, en primer lugar, me permito señalar que las figuras de la descripción pretenden ejemplificar la invención, pero jamás su intención es limitar la misma a lo representado en ellas, en este orden de ideas, dichos dibujos no restringen el alcance de la invención.

En segundo lugar, me permito señalar que, contrario a la afirmación de la examinadora, quien dentro del concepto técnico menciona que las páginas 5 y 6 de la descripción, en donde se encuentra la descripción de las figuras, se describe que la partícula rAAV y el agente antiinflamatorio se administran por separado, en ninguna otra parte de la descripción se menciona que esa sea la única forma de administración de dichos componentes, es más al momento de describir composiciones es claro que dichos componentes se pueden administrar juntos.

En este sentido, es evidente que la examinadora hace una evaluación indebida de la invención aquí presentada, limitando de manera injusta el alcance de la misma.

Por lo tanto, sabiendo ahora que el capítulo reivindicatorio modificado presenta una composición que posee pleno sustento en la descripción tal y como fue originalmente presentada ante esa Oficina, y teniendo en cuenta que en ninguno de los lineamientos se exige una ejemplificación específica de la composición, es evidente que las modificaciones realizadas cumplen con el requisito establecido por los lineamientos de la Guía previamente mencionada y de la Decisión andina 486, por lo tanto, respetuosamente solicito que el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta junto con el presente memorial sea aceptado y estudiado.

6. **EXCEPCIÓN A LA PATENTABILIDAD.**

Por otro lado, sobre la patentabilidad del capítulo reivindicatorio, la Señora Examinadora afirma lo siguiente:

"El objeto de las reivindicaciones 1 a 13 no es patentable de acuerdo con el artículo citado, toda vez que corresponde a métodos terapéuticos. Las reivindicaciones reclaman métodos para administrar un agente terapéutico al sistema nervioso central de un mamífero y métodos para tratar una enfermedad en un mamífero, los cuales comprenden la administración de una partícula de rAAV al mismo."

Frente a lo anterior, me permito llamar la atención sobre las modificaciones al capítulo reivindicatorio, las cuales se describen en el numeral 4 del presente memorial, y en donde

ahora el capítulo reclama composiciones farmacéuticas, de tal manera que el nuevo capítulo no hace referencia métodos de tratamiento. En consecuencia, respetuosamente solicito que la objeción a este respecto se dé por superada.

7. **CON RESPECTO A LA AFECTACIÓN DE LA PATENTABILIDAD.**

Finalmente, la Señora Examinadora asegura que la partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside de AAV2 o AAV4 y un vector que comprende un ácido nucleico codificante para TPP1 insertado entre un par de terminaciones invertidas de AAV, que es la partícula administrada en los métodos previamente reivindicados, ya se anticipó en el estado de la técnica para el tratamiento de LINCL, y señala el documento **WO2012135857**.

Primeramente, me permito indicar que la presente solicitud demuestra el efecto de la administración de un agente antiinflamatorio (micofenolato) además del vector AAV. Los datos proporcionados por la presente solicitud demuestran que la expresión de TPP1 disminuye poco después de la administración del vector sin el agente antiinflamatorio (Figura 5); por el contrario, cuando se administró el antiinflamatorio, se observó actividad de TPP1 en muchos tejidos dos meses después de la administración del vector (Figuras 8, 9A y 9B). Por lo tanto, la presente invención evidencia que el agente antiinflamatorio extiende significativamente el tiempo de expresión de la proteína (TPP1) y sin inhibir la actividad enzimática.

Así mismo, me permito afirmar que la anterioridad citada por la Señora Examinadora no describe una composición que comprenda un agente antiinflamatorio y una partícula de rAAV.

En consecuencia, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado es inventivo frente a las enseñanzas del documento citado por la Señora Examinadora, y no sería obvio para la persona normalmente versada en la materia obtener la composición tal y como es reivindicada a partir de las enseñanzas de dicho documento.

8. **CONCLUSIÓN.**

De conformidad con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso y presenta pleno sustento en la memoria descriptiva además teniendo en cuenta los argumentos técnicos proporcionados en el presente memorial, es claro que el documento del arte previo señalado por ese Despacho en el Concepto Técnico en cuestión de ninguna manera puede afectar los requisitos de patentabilidad de la composición revelada en la solicitud de patente en cuestión.

9. Anexo al presente memorial, me permito presentar una copia de:
- (a) Las **páginas 38 a 40** que corresponden al **capítulo reivindicatorio de la solicitud parental** constituido por **27 reivindicaciones**, el cual es resultando de la división literal del capítulo actualmente presentado, como se discutió en el numeral 3 del presente memorial; y
 - (b) Las **páginas 38 y 39** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado** constituido por **10 reivindicaciones**, que tiene como base el capítulo mencionado en el punto 9 (a), y donde las modificaciones al mismo se explican en el punto 4 del presente memorial.
10. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

Direcciones para Notificación: notificacionesip@lloredacamacho.com
notificacionespatentes@lloredacamacho.com