

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

Señor

RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “ADMINISTRACIÓN DE VECTORES DEL VIRUS ADENOASOCIADO DE MICRODISTROFINA PARA TRATAR LA DISTROFIA MUSCULAR”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2017/027636.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 14 de abril de 2017.

PRIORIDADES: US 62/323,163 15 de abril de 2016.

US 62/473,253 17 de marzo de 2017.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 18 de enero de 2019, bajo el número NC2018/0012084, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 13 del radicado N° NC2018/0012084 del 18 de enero de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar métodos para reducir la fibrosis que en conjunto con métodos de recuperación de genes sean más eficaces en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) y otras distrofias musculares.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona vectores del virus adenoasociado (AAV), que expresan un gen de micro-distrofina humana miniaturizado.

3. De la solicitud de patente

3.1. Título

El nombre de la invención de que se trata en el artículo 27 literal d) de la Decisión 486 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° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0012084 el 8 de noviembre de 2018, tituló la invención como: “ADMINISTRACIÓN DE VECTORES DEL VIRUS ADENOASOCIADO DE MICRODISTROFINA PARA TRATAR LA DISTROFIA MUSCULAR”. Este título menciona el uso y administración de los vectores del virus adenoasociado de micro-distrofina en el tratamiento de la distrofia muscular, y de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, los métodos terapéuticos y de tratamiento en humanos o animales no son patentables, por lo cual se sugiere el título siguiente: “VECTORES VIRALES ADENOASOCIADO (AAV) RECOMBINANTES DE MICRO-DISTROFINA HUMANA”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara y no se encuentra sustentada en la descripción porque se refiere a un vector AVV recombinante en términos de que comprende “(...) una secuencia de nucleótidos de al menos 85% de identidad con la secuencia de nucleótidos SEQ ID NO: 7”. No obstante, dicho porcentaje de identidad contempla un sinnúmero de posibles variantes estructurales, todas las cuales no han sido exploradas en la solicitud; y además, no permite establecer la estructura precisa de las variantes incluidas. Se sugiere al solicitante definir las secuencias mediante el SEQ ID NO: o especificar las mutaciones y su posición respecto a una secuencia de referencia, lo anterior teniendo en cuenta lo divulgado en el capítulo descriptivo.
- Las reivindicaciones 7 a 12 no son claras, ya que hacen referencia a una “composición” comprendida por un vector AAV recombinante, la cual se caracteriza por su uso en el tratamiento, reducción o prevención y aumento de la fuerza muscular, en un sujeto que padece distrofia muscular Duchenne o Becker, así como, por su administración y forma de administración. Por lo que, de manera implícita hace referencia a materia no patentable. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 15 de abril de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

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	WO2015197232	“Efficient systemic treatment of dystrophic muscle pathologies”	30 de diciembre de 2015
D2	WO2015110449	“Muscle-specific nucleic acid regulatory elements and methods and use thereof”	30 de julio de 2015

El documento D1¹ divulga una composición que comprende un producto de terapia génica para uso en el tratamiento de una enfermedad distrófica en un sujeto, en la que, el producto de terapia génica comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica micro-distrofina funcional (Resumen).

El documento D2² divulga elementos reguladores de ácidos nucleicos que pueden mejorar la expresión de genes específicos musculares, métodos que emplean estos

¹<https://patents.google.com/patent/WO2015197232A1/un>

²<https://patents.google.com/patent/WO2015110449A1/nl>

Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

elementos reguladores y el uso de los mismos. Además, divulga casetes de expresión, vectores y composiciones farmacéuticas que comprenden estos elementos reguladores. (Pág. 1, Líneas 4 a 9).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: “Un vector AAV recombinante caracterizado porque comprende a) una secuencia de nucleótido que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de nucleótido SEQ ID NO: 7 y codifica una proteína micro-distrofina funcional, b) la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 7, o c) la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 9.” (Radicado N° NC2018/0012084 del 18 de enero de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D1
Vector AAV recombinante caracterizado porque comprende:	Producto de terapia génica que comprende un vector de expresión AAV (Pág. 17, Líneas 7 y 8).
a) Una secuencia de nucleótido que tiene al menos 85% de identidad con la secuencia de nucleótido SEQ ID NO: 7 y codifica una proteína micro-distrofina funcional,	Secuencia SEQ ID NO: 5 de ácidos nucleicos que codifica una proteína micro-distrofina funcional (Pág. 12, Líneas 30 a 32).
b) la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 7, o	
c) c) la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 9.	

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del vector AAV recombinante de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, que divulga una composición que comprende un producto de terapia génica para el tratamiento de una enfermedad distrófica, en el que el producto comprende una secuencia de ácidos nucleicos que codifica una proteína de micro-distrofina funcional (Pág. 10, Líneas 6 a 9). Dicho producto de terapia génica comprende dos componentes, una secuencia de ácidos nucleicos recombinante encapsidada que define un casete de expresión que proporciona los beneficios terapéuticos una vez expresados en la célula o tejidos diana; y la cápside viral que permite la transferencia genética adecuada y, en cierta medida el tropismo tisular (Pág. 10, Líneas 26 a 31). De acuerdo con una realización, el documento D1 describe a la secuencia de ácidos nucleicos comprendida por la SEQ ID NO: 5 que codifica una proteína de micro-distrofina funcional (Pág. 12, Líneas 30 a 32); la cual presenta un 85,7% de identidad con la secuencia de nucleótidos de la presente solicitud, como se evidencia en la matriz de porcentaje de identidad que resulta del alineamiento múltiple empleando el servidor web Clustal 2.1 y se muestra en la Figura 1. Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Percent Identity Matrix - created by Clustal2.1

```
1: NC2018/0012084_SEQ_7 100.00 85.70
2: WO2015197232_SEQ_5 85.70 100.00
```

Figura 1. Porcentaje de identidad entre la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 5 del documento D1 y la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 7 reivindicada, establecido a partir de la herramienta de alineamiento múltiple CLUSTAL 2.1.

Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

Adicionalmente, el documento D1 menciona que la composición comprende un virus adeno-asociado (AAV) de serotipo 2, 5, 8 o 9 y señala que el vector reivindicado es un vector AAV8 o AAV9, especialmente un vector AAV2/8 o AAV2/9, preferiblemente, el vector reivindicado es un vector AAV8 o un vector AAV2/8 cuyo genoma puede corresponde a un ácido nucleico monocatenario (ss) o una molécula de ácido nucleico bicatenario (ds) o autocomplementario (sc) (Pág. 15, Líneas 25 a 32). Asimismo, el vector de expresión comprende secuencias reguladoras, especialmente una secuencia promotora. Dichos promotores pueden ser promotores naturales o sintéticos (artificiales), inducibles o constitutivos (Pág. 16, Líneas 11 a 13). En una realización, el vector de expresión comprende un promotor específico muscular. Tal promotor permite una expresión robusta en los músculos esqueléticos, y posiblemente en el músculo cardíaco, así como en el diafragma; por ejemplo, pueden incluirse promotores adecuados como el promotor desmina, el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK), el promotor CK6 y el promotor Syn, así como el promotor sintético C5-12 (spC5-12), que permite una expresión robusta en los músculos esqueléticos y cardíacos (Pág. 16, Líneas 19 a 28).

Además, el documento D1 provee composiciones farmacéuticas que comprenden las secuencias de ácidos nucleicos o los vectores de expresión, dichas composiciones pueden ser usadas en terapia génica, para tratar enfermedades distróficas y pueden ser administradas vía intravenosa sistémica; en donde la micro-distrofina no solo se expresa altamente en múltiples músculos, sino que también mejora la patología muscular y mejora las medidas de resultados clínicos (Pág. 5, Líneas 8 a 12).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 4 y 6 a 13 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 5 consiste en: *“El vector AAV recombinante de conformidad con la reivindicación 3 o 4, caracterizado porque el elemento de control de músculo específico comprende la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 11”* (Radicado N° NC2018/0012084 del 18 de enero de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D1
Vector AAV recombinante	Un vector AAV que comprende un casete de expresión de ácidos nucleicos (Pág. 7, Líneas 6 y 10).	Producto de terapia génica que comprende un vector de expresión AAV (Pág. 17, Líneas 7 y 8).
caracterizado porque el elemento de control de músculo específico comprende la secuencia de nucleótido de SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 11	Comprende un elemento regulador que consiste en la SEQ ID NO: 10 (Pág. 36, Líneas 6 y 7).	comprende un promotor específico muscular como se evidencia en las secuencias SEQ ID NO: 1 o 2 (nucleótidos 215 a 537) (Pág. 16, Líneas 19 a 28).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque divulga un vector viral, preferiblemente un virus adeno-asociado (AAV) que comprende un casete de expresión de ácidos nucleicos que comprende un elemento regulador de ácidos nucleicos, un promotor, preferiblemente el promotor del gen desmina, un intrón MVM, un transgen, preferiblemente un transgen que codifica la micro-distrofina 1, y una señal de poliadenilación, preferiblemente la señal de poliadenilación (Pág. 36, Líneas 5 a 10).

Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 5, y el vector AAV recombinante que codifica a micro-distrofina divulgado en D2, consiste en la secuencia específica de ácidos nucleicos para el elemento de control de músculo específico.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que el documento D2 ya divulga elementos reguladores de ácidos nucleicos para mejorar la expresión génica específica en el músculo (Pág. 3, Párr. 2). Asimismo, incluye promotores del gen desmina y el promotor específico del músculo esquelético, creatina quinasa muscular (MCK), particularmente el promotor doble MCK o el promotor triple MCK que consiste en un tándem doble o triple de potenciador MCK y promotor basal MCK (Pág. 30, Párr. 2 y 3)

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo obtener un vector AAV alternativo al ya conocido en D2?

Sin embargo, el incluir un elemento de control músculo específico en un vector AAV recombinante que codifica micro-distrofina, ya se encuentra divulgado en el documento D1, que enseña un vector de expresión que comprende un promotor específico muscular, que permite una expresión robusta en los músculos esqueléticos, y posiblemente en el músculo cardíaco, así como en el diafragma; por ejemplo, pueden incluirse promotores adecuados como el promotor desmina, el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK), el promotor CK6 y el promotor Syn, así como el promotor sintético C5-12 (spC5-12), que permite una expresión robusta en los músculos esqueléticos y cardíacos (Pág. 16, Líneas 19 a 28).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir los elementos de control músculo específicos del documento D1 en el vector recombinante AAV que codifica la proteína micro-distrofina de D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 5. Por lo cual se considera obvia.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2015197232	1 a 4 y 6 a 13	Novedad
		5	Nivel Inventivo
D2	WO2015110449	5	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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0012084		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2017/027636		14 de abril de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
15 de abril de 2016				X					
Solicitante									
RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL									
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 13					
Palabras clave utilizadas				- Adeno-associated virus vector (AAV) - Micro-dystrophin - AAV – Micro-dystrophin - Muscular dystrophy - Genic Therapy					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP:	A61K 48/00, A61P 21/00, C07K 14/47, C12N 15/86				
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	NC2018/0012082	08/11/2018	-	-			A		
USPTO	US20080249052	09/10/2008	-	-			A		
	US20100003218	07/01/2010	-	-			A		
	US20140256802	11/09/2014	-	-			A		
	WO2015110449	30/07/2015	5	Pág. 3, Párr. 2; Pág. 7, Líneas 6 y 10; Pág. 30, Párr. 2 y 3; Pág. 36, Líneas 6 y 7, 5 a 10.			Y		
	WO2015197232	30/12/2015	1 a 4 y 6 a 13	Pág. 5, Líneas 8 a 12; Pág. 10, Líneas 6 a 9, 26 a 31; Pág. 12, Líneas 30 a 32; Pág. 15, Líneas 25 a 32; Pág. 16, Líneas 11 a 13, 19 a 28; Pág. 17, Líneas 7 y 8.			X		
THE LENS			5				Y		
EPO	WO2015107340	23/07/2015	-	-			A		
	Heller k., et al.	04/05/2017	-	-			A		
Patbase	US20070036760	15/02/2007	-	-			A		
Google Scholar	Chamberlain J.S.	01/10/2002	-	-			A		
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		Chamberlain, J. S. (2002). Gene Therapy of Muscular Dystrophy. Human Molecular Genetics. Vol. 11, No. 20, pp. 2355-2362. https://academic.oup.com/hmg/article/11/20/2355/616575							
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen (Número), pp-pp.		Heller, K. et al (2017) MicroRNA-29 overexpression by adeno-associated virus suppresses fibrosis and restores muscle function in combination with micro-dystrophin. JCI insight. Vol. 2, No. 9, pp. 1-13. https://insight.jci.org/articles/view/93309							

Oficio N° 7667 de 26 de junio de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0012084

(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: 16/06/2020	
Examinador: Juliet Andrea Díaz Borrero	