

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.- **THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA**.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN VIRUS ADENO-ASOCIADO RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN RECEPTOR DE LDL HUMANO (hLDLR)"**.-Clase **C12N 15/86**.-Expediente número **NC2018/0007165**.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 1 de septiembre de 2020 y a mi solicitud de plazo del 26 de noviembre de 2020.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **10850** en relación con el título, la presencia de materia no patentable, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio y el nivel inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones y se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **TÍTULO.**

El Examinador asegura que el título de la solicitud no se relaciona con el objeto contenido en la descripción y las reivindicaciones.

En vista de lo anterior, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título para que en adelante se lea:

"COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN VIRUS ADENO-ASOCIADO RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN RECEPTOR DE LDL HUMANO (hLDLR)"

Teniendo en cuenta que este título se relaciona de manera clara y concreta con el objeto de la presente solicitud, amablemente solicito que las objeciones a este respecto se den por superadas.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

4.1 **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

En segundo lugar, me permito indicar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio con el fin de superar las objeciones del Examinador. Así, las modificaciones se resumen a continuación:

- ✓ La redacción de la **reivindicación 1** fue modificada con el fin de eliminar los términos “*por lo menos*” y “*por lo menos aproximadamente*”, remplazándolos por rangos concretos que encuentran soporte en las páginas 16 y 18, así como en la definición del término “*aproximadamente*” que se encuentra en la página 8 de la descripción. Asimismo, se ha modificado la redacción del punto (iv) para eliminar las referencias a los efectos logrados con la composición reclamada.
- ✓ La redacción de las **reivindicaciones 4, 8, 9 y 12** actualmente presentadas fue modificada para eliminar las referencias a usos y métodos de tratamiento.
- ✓ Se eliminaron las **reivindicaciones 5, 10, 11 y 13 a 19** actualmente presentadas.
- ✓ Se modificó la numeración y dependencia de las reivindicaciones remanentes de acuerdo con la eliminación antes mencionada.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 9 reivindicaciones**, las cuales se refieren de manera clara y concisa a composiciones farmacéuticas que comprenden una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente en un regulador de pH, las cuales son el objeto de la invención y cuentan con pleno sustento en la descripción de la solicitud.

Por lo tanto, este capítulo cumple a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

4.2 **Excepción de Patentabilidad**

De otro lado, el examinador indica que las reivindicaciones 5 y 11 a 19 actualmente presentadas no son patentables de acuerdo con lo estipulado en el Art. 20 de la Decisión 486.

Al respecto me permito señalar que las reivindicaciones 5, 11 y 13 a 19 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio. Por su parte, la reivindicación 12 actualmente presentada (nueva reivindicación 9) ha sido modificada de modo que se eliminaron las referencias al co-tratamiento en sujetos humanos. Esta modificación encuentra soporte en el último párrafo de la página 25 de la descripción.

De esta manera, la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio no se refiere de ningún modo a métodos de tratamiento, y, por lo tanto, corresponde a materia susceptible de patentabilidad. En vista de lo anterior, amablemente invito al examinador a reconsiderar la objeción a este respecto.

4.3 **Reivindicaciones relativas a un uso**

Además, el examinador señala que las características de las reivindicaciones 4 y 8 a 10 corresponden al uso de las composiciones reclamadas, lo cual no corresponde a materia susceptible de patentabilidad de acuerdo con el Art. 14 de la Decisión 486.

En este sentido, me permito destacar en primer lugar que, tal como se indicó en el numeral 4.1 de este memorial, la reivindicación 10 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

Por su parte, la reivindicación 4 fue redefinida con el fin de eliminar la referencia a usos y a tratamiento, y hacerla más afín con la redacción del encabezado de la reivindicación 1. Finalmente, las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 7 y 8) se modificaron para eliminar la expresión *"el sujeto ha sido diagnosticado con"*.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, amablemente me permito señalar que las objeciones en este sentido han sido adecuadamente respondidas.

4.4 **Claridad y concisión del capítulo reivindicatorio**

Ahora bien, con respecto a la claridad y la concisión del capítulo reivindicatorio, el Examinador afirma lo siguiente:

- *"La reivindicación 1 no es clara, porque las expresiones "por lo menos" y "aproximadamente" se consideran términos imprecisos, no limitativos y que no permiten diferenciar la invención propuesta con respecto al estado de la técnica. Por lo tanto, se sugiere reemplazarlas por un valor o un rango más preciso"*

Al respecto me permito señalar que los términos *"por lo menos"* y *"por lo menos aproximadamente"*, encontrados en los ítems (i) y (ii) de la reivindicación 1 actualmente presentada, fueron eliminados.

De este modo, la objeción del examinador ha quedado completamente superada.

- *"La reivindicación 1 no es clara, porque en referencia a la condición (iv) en primer lugar se menciona "una dosis de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión", lo cual hace*

referencia a una dosis que se relacionaría con un método de tratamiento. Por lo tanto, se sugiere omitir esta referencia a la dosis y reemplazarlo en términos que no se refieran a una dosis (por ejemplo una concentración, una cantidad fija, una unidad de dosificación)”

En este sentido, me permito indicar que, siguiendo las sugerencias del señor examinador, el término “dosis” ha sido sustituido por “unidad de dosificación”. De este modo, amablemente solicito que la objeción a este respecto se dé por superada.

- *“La reivindicación 1 no es clara, porque la condición (iv) menciona que “una dosis de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV disminuye los niveles de colesterol en la referencia inicial en un modelo de ratón LDLR-/-Apobec-/- con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) en 25% a 75%”, lo cual corresponde a un resultado a alcanzar, más define la composición reclamada, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto”*

En relación con esta objeción, me permito resaltar que la reivindicación 1 ha sido reformulada para eliminar la referencia a los resultados a alcanzar señalados por el señor examinador. En consecuencia, la objeción en este sentido ha quedado superada.

- *“Las reivindicaciones 6 y 7 no son concisas, porque estas reclaman las mismas características técnicas esenciales que ya fueron mencionadas en las reivindicaciones precedentes 2 y 3. Por tal razón se sugiere eliminar dichas reivindicaciones o incluir dentro de estas reivindicaciones otras características esenciales para la composición farmacéutica que se reclama.”*

En este sentido, amablemente me permito señalar que las reivindicaciones 6 y 7 actualmente presentadas (nuevas reivindicaciones 5 y 6), hacen referencia a modalidades particulares de la reivindicación 4 (de la cual dependen), y no comprenden las mismas características esenciales de las reivindicaciones 1 y 2 (que dependen únicamente de la reivindicación 1).

En vista de lo anterior, las reivindicaciones 5 y 6 no son redundantes con respecto a las reivindicaciones 2 y 3.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo

las objeciones de el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **NIVEL INVENTIVO.**

El Examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3, 6 y 7 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** WO2015164778, **D2** Kassim, *et al.* Human Gene Therapy. 2012 y **D3** US2014348876.

El Examinador afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un vector de virus adenoasociado, el cual contiene un ácido nucleico que codifica para hLDLR, empaquetado en una cápside de AAV8 en cantidad entre 1.0×10^9 GC y 1.0×10^{14} GC por unidad de dosificación, cuyo vehículo consta de una solución buffer de fosfato (PBS) y otros excipientes.

En opinión del Examinador, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y las composiciones divulgadas en D1 consiste en que las composiciones de la invención propuesta comprenden poloxámero dentro del vehículo.

Asimismo, el Examinador afirma que no existe evidencia de un efecto técnico asociado a la diferencia antes mencionada, toda vez que la invención propuesta refiere sus resultados en referencia a la expresión del gen de hLDLR y su consecuente reducción en los niveles de colesterol, lo cual se asocia al vector más no a la composición, y que dicha actividad ha sido también divulgada en el documento D1.

Por tanto, el Examinador considera que el problema técnico objetivo de esta invención es ¿Cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D1 para obtener composiciones alternativas de un vector de adenovirus asociado?

Sin embargo, el Examinador afirma que el incluir un vehículo que incorpora surfactantes como poloxámero en composiciones de un adenovirus para terapia génica, ya está divulgado en el documento D3.

En consecuencia, el Examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas en D1 incluyendo el vehículo con poloxámero como se describe en D3 llegando así a la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Asimismo, el examinador señala que el documento D1 menciona un vector adenoasociado AAV8.TBG.hLDLR y variantes de este. Por lo tanto, el examinador asegura

que las reivindicaciones 2, 3, 6 y 7 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 1 por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

Por otro lado, el Examinador realiza un segundo análisis del nivel inventivo de la materia reclamada teniendo en cuenta los documentos D2 y D3.

En este sentido, el examinador afirma que D2 es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga porque divulga composiciones comprenden el vector AAV8.TBG.hLDLR que codifica para hLDLR, en cantidad entre 1.0×10^9 GC y 1.0×10^{14} GC por unidad de dosificación, cuyo vehículo consta de una solución buffer de fosfato (PBS) y otros excipientes.

Al igual que en el análisis anterior, el Examinador señala que la diferencia entre la la solicitud y las composiciones de D2 consiste en que las composiciones de la invención propuesta comprenden un vehículo específico compuesto por un buffer de fosfato y poloxámero.

No obstante, el Examinador afirma que no existe evidencia de un efecto técnico asociado a la diferencia antes mencionada, toda vez que la invención propuesta refiere sus resultados en referencia a la expresión del gen de hLDLR y su consecuente reducción en los niveles de colesterol, lo cual se asocia al vector más no a la composición, y que dicha actividad ha sido también divulgada en el documento D2 con incluso una menor cantidad de copias del gen por unidad de dosificación.

Por tanto, el Examinador considera que el problema técnico objetivo de esta invención es ¿Cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D2 para obtener composiciones alternativas de un vector de adenovirus asociado?

Sin embargo, el Examinador afirma que el incluir un vehículo que incorpora surfactantes como poloxámero en composiciones de un adenovirus para terapia génica, ya está divulgado en el documento D3.

En consecuencia, el Examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas en D2 incluyendo el vehículo con poloxámero como se describe en D3, para llegar así a la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Finalmente, el examinador asegura que las reivindicaciones 2, 3, 6 y 7 no mencionan alguna característica que otorgue nivel inventivo a la reivindicación 1 por lo que considera que tampoco cumplen con el requisito de nivel inventivo.

En vista de las objeciones antes mencionadas, presento los siguientes argumentos que demuestran que los documentos citados por el Señor Examinador no enseñan, sugieren o anticipan las composiciones farmacéuticas como se reclaman en la presente solicitud.

En este sentido, me permito señalar que si aun cuando D1 describe una solución amortiguadora de formulación que comprende solución salina amortiguada con fosfato (ver página 19, párrafo [00057] de D1), D1 no enseña ni sugiere la composición con las características mencionadas en la reivindicación 1, en particular:

- ✓ la presencia de poloxámero,
- ✓ el título de copias de genoma (GC) mencionado,
- ✓ la ausencia de cápsides vacías mencionada, o
- ✓ la relación de cápsides vacías:llenas.

De este modo, contrario a lo señalado por el examinador, la invención presenta más de una diferencia con las enseñanzas de D1.

De forma similar, D2 tampoco describe una formulación de amortiguador que comprenda una solución acuosa de amortiguador de fosfato y poloxámero, las ausencia de cápsides vacías, o la relación de cápside vacía:llena que se menciona en la reivindicación 1 presentada junto a este memorial.

Ahora bien, aunque es cierto que D2 describe una dosis de 5×10^{11} GC/kg que proporciona resultados estadísticamente significativos, este documento también señala que *"se puede lograr una corrección completa con dosis tan bajas como 5×10^{12} GC/kg"* (página 24, columna derecha, último párrafo de D2). En vista de lo anterior, no sería obvio para un experto en la técnica usar una unidad de dosificación como se reclama en la reivindicación 1 modificada.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, aun si se combinaran las enseñanzas de D1 y D2, un experto en la técnica no llegaría en la invención como se describe en la reivindicación 1.

Ahora bien, las diferencias antes descritas tampoco pueden ser suplidas por las enseñanzas del documento D3. Al respecto, me permito referirme a los párrafos [0081] y [0087] de D3, que son citados por el examinador para respaldar la descripción de una solución salina amortiguada con fosfato y que incluye poloxámero. De este modo, al analizar de manera detallada dichos párrafos, es posible notar que estos se refieren únicamente a una lista de posibles alternativas entre las que se encuentran la solución salina amortiguada con fosfato y poloxámero o polisorbato, no obstante, no hay ningún indicio o motivación para que una persona del campo técnico seleccione específicamente dichos ingredientes.

Es más, cuando se analizan en detalle la divulgación de D3 es posible notar que este documento enseña como realización preferida una formulación de amortiguador de TRIS e ión benzoato (párrafo [0014] de D3). Además, D3 se refiere a una formulación de adenovirus, y no a un virus adeno-asociado, para el cual la composición de la formulación comprende un tampón de Tris y ion benzoato, EDTA, sacarosa, tensioactivo polisorbato 80 y alcohol polivinílico (párrafos [0021]-[0023] de D3), dicha composición es diametralmente diferente de la invención divulgada y reclamada por la presente solicitud, y alejaría a la persona del campo técnico del objeto reclamado.

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia, no habría considerado las enseñanzas de D3 en búsqueda de complementar las enseñanzas de D1 o D2 para llegar a una formulación de rAAV adecuada para infusión en venas periféricas de sujetos humanos como se describe en la reivindicación 1, y, por lo tanto, no habría llegado al inclusión de un poloxámero y solución salina amortiguada con fosfato. Asimismo, las enseñanzas del documento D3 tampoco permiten solventar las restantes diferencias entre la materia reclamada y los documentos D1 o D2, como lo son la cantidad de cápsides vacías o la relación de cápsides vacías:llenas.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, me permito señalar que la materia reclamada en la presente solicitud demuestra un inequívoco carácter inventivo, y, por lo tanto, cumple a cabalidad con lo estipulado en el Art. 18 de la Decisión 486.

6. CONSIDERACIONES ADICIONALES

Por último, atentamente me permito poner en conocimiento de ese Despacho que la Oficina Estadounidense de Marcas y Patentes (USPTO) emitió un aviso de concesión para la solicitud de patente estadounidense homóloga Nº US 16/060,409. Este hecho es particularmente relevante teniendo en cuenta que D1 y D2 fueron parte del arte previo citado durante el examen de la solicitud en EE. UU.

Ahora bien, ante todo es preciso señalar que con la información mencionada anteriormente de ninguna manera pretendo desconocer la independencia de la que goza ese Despacho al momento de analizar los méritos de patentabilidad de esta solicitud. Sin embargo, sí considero de gran importancia resaltar el hecho de que la materia técnica revelada en la solicitud de patente en cuestión corresponde a materia que ha sido catalogada como novedosa, inventiva e industrialmente aplicable por examinadores de otras oficinas de patentes, pues esto representa un claro indicio de que la materia revelada en esta solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL**

Por último, me permito manifestar que es deseo del solicitante requerir a ese Despacho la expedición de un nuevo examen de patentabilidad, lo anterior en caso de que el Señor Examinador no considere suficientes los argumentos y las modificaciones al capítulo reivindicatorio presentadas en respuesta al Oficio N° 10850.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial se refiere únicamente a materia susceptible de patentabilidad y es totalmente claro y conciso cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por el Señor Examinador, se estableció de manera incontrovertible que el objeto de la solicitud en estudio cumple con el requisito de nivel inventivo, demostrando así, de manera irrefutable, la patentabilidad de la presente solicitud.

9. Anexo al presente memorial encuentre una copia de las páginas **64 y 65** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **9 reivindicaciones**.

10. Adicionalmente, por favor tenga en cuenta que los pagos correspondientes a (i) las modificaciones mencionadas y (ii) la emisión de un nuevo examen de patentabilidad, se efectuaron a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

11. 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: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**