

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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 NC2019/0012909.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 24 de noviembre de 2020 y a mi solicitud de plazo del 7 de enero de 2021.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **14562** en relación con la superposición con la solicitud parental, la claridad y concisión del capítulo reivindicatorio, la descripción 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. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

El capítulo reivindicatorio fue modificado con el fin de superar las objeciones de la Examinadora. Así, el nuevo capítulo se resume a continuación:

- La **reivindicación 1** ahora se refiere a un paquete que comprende una composición que comprende un agente antiinflamatorio y una composición que comprende una proteína de la cápside del AAV2, y un vector que comprende un ácido nucleico codificante para TPP1 o una proteína de isoforma ApoE protectora insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV en una cantidad suficiente para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), en donde dicha cantidad es 1-5 mL de 1×10^5 a 1×10^{16} vg/ml.

Esta modificación encuentra pleno sustento en la descripción particularmente en los apartes que se reproducen a continuación para su mejor referencia:

"La composición se puede ajustar a una concentración adecuada, combinar opcionalmente con un agente antiinflamatorio y empaquetar para su uso."
(énfasis añadido) (página 26 de la descripción actualmente presentada)

"En determinadas modalidades, el rAAV se administra en una dosis de aproximadamente 1-5 ml de 1×10^5 - 1×10^{16} vg/ml." (énfasis añadido) (página 26 de la descripción actualmente presentada)

- Las **reivindicaciones 2 y 3** fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 1 reivindicación**, la cual se refiere de manera clara y concisa a un paquete que comprende dos composiciones, útil para tratar enfermedades cerebrales y que cuenta con pleno sustento en la descripción.

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. **SUPERPOSICIÓN CON LA SOLICITUD PARENTAL.**

En este aspecto, la Examinadora asegura que existe superposición entre la materia reclamada en la presente solicitud divisional y la solicitud original así que solicita retirar la referencia a las composiciones contenidas en la solicitud parental sin que la modificación implique una ampliación de la protección contenida en la solicitud inicial.

En relación a esta objeción, me refiero al nuevo capítulo reivindicatorio descrito en el apartado anterior el cual comprende una única reivindicación que se refiere a un paquete que contiene dos composiciones con las siguientes características técnicas esenciales:

- la primera composición comprende un agente antiinflamatorio;
- la segunda composición comprende una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV2, y un vector que comprende un ácido nucleico codificante para TPP1 o una proteína de isoforma ApoE protectora insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV en una cantidad suficiente para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), en donde dicha cantidad es 1-5 mL de 1×10^5 a 1×10^{16} vg/ml.

Por otro lado, me permito señalar que la solicitud parental fue modificada mediante memorial presentado el día de hoy en el expediente 16-049.573, y ahora hace referencia a una composición que comprende un agente antiinflamatorio y una partícula de rAAV que comprende una proteína de la cápside del AAV4; y un vector que comprende un ácido nucleico codificante de TPP1 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).

De acuerdo con todo lo anterior, me permito señalar que no hay superposición de materia entre las solicitudes parental y divisional y, por lo tanto, solicito respetuosamente dar por superadas las objeciones en este aspecto.

5. **CLARIDAD Y CONCISIÓN DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

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

- *"La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "de una manera eficaz para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR)" no constituye una característica de la composición reclamada y hace referencia implícita a la administración de esta. Se sugiere eliminar las referencias a métodos de tratamiento."*

En relación a esta objeción, me permito señalar que la reivindicación 1 fue modificada de manera que ahora se refiere a un paquete que comprende dos composiciones.

En particular la expresión objetada fue modificada de manera que ahora recita "(...) en una cantidad suficiente para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), en donde dicha cantidad es 1-5 mL de 1×10^5 a 1×10^{16} vg/mL".

A partir de la reivindicación modificada, una persona versada en la materia comprendería de manera clara que la cantidad recitada caracteriza la concentración de la composición de rAAV del paquete reclamado.

Adicionalmente, me permito señalar que la nueva reivindicación no hace referencia a métodos de tratamiento.

En consecuencia, solicito amablemente dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"Las reivindicaciones 2 y 3 no son claras porque son dependientes de la reivindicación 1 y mencionan que "la célula expresa el TPP1 o la proteína de isoforma ApoE protectora y secreta el TPP1 o la proteína de isoforma ApoE protectora al LCR" o que "la célula es una célula endotelial, pial, endotelial, del ventrículo cerebral y/o de meninges", referencias que no corresponden a características técnicas esenciales de*

la composición reclamada en la reivindicación 1. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes.”

En este aspecto, me permito señalar que las reivindicaciones 2 y 3 fueron eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Por lo tanto, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de la Señora Examinadora y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

6. **DESCRIPCIÓN.**

Con relación a la descripción la Examinadora señala que: *“La descripción no divulga la invención de manera suficientemente completa para que la persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (o reproducirla), puesto que no se evidencia una descripción de la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención. La descripción enfoca su problema técnico y la solución al mismo en un método de tratamiento y no en el desarrollo de una composición, y todos los resultados presentados corresponden a un método de tratamiento. De igual manera, cabe resaltar que no se presentan ensayos que permitan asociar un efecto técnico a una composición como la reclamada ni se presentan las concentraciones o proporciones de los componentes que hacen parte de la composición y todo el desarrollo del objeto de la solicitud se limita a la administración a perros o Rhesus de un vector de AAV que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína TPP1 (Ejemplos 1 y 2 del capítulo descriptivo radicado N° NC2019/0012909 del 27 de mayo de 2020). Si bien se menciona la administración de un agente antiinflamatorio, este no se administra haciendo parte de una misma composición con el vector de AAV, sino que se administra cuando disminuye la actividad enzimática o antes de la transferencia génica.”*

En este sentido, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio fue modificado y ahora se refiere a un paquete que comprende dos composiciones, el cual es enseñado por el siguiente apartado de la página 26 de la descripción:

“La composición se puede ajustar a una concentración adecuada, combinar opcionalmente con un agente antiinflamatorio y empaquetar para su uso.”

Este pasaje enseña que la composición de rAAV recitada cuando se combina con el agente antiinflamatorio recitado genera el "paquete" recitado, estando así "empaquetada para su uso". Como entendería un experto en la técnica, dicho "uso" incluye los métodos divulgados que la examinadora reconoce que demuestran el efecto técnico beneficioso de prolongar la expresión/actividad de TPP1, y que el método implica la administración por separado de los componentes contenidos en el "paquete".

Por lo tanto, contrario a las afirmaciones de la Examinadora, la solicitud por ejemplo en sus ejemplos 1 y 2 enseña claramente a un experto en la técnica, ensayos que permiten asociar un efecto técnico a las composiciones contenidas en el recitado paquete.

Además, teniendo en cuenta que las reivindicaciones modificadas especifican la cantidad de rAAV como "1-5 ml de 1×10^5 a 1×10^{16} vg/ml", es claro que las reivindicaciones proporcionan una concentración de este componente del paquete.

Por último, un experto en la técnica comprenderá fácilmente, en vista de la orientación proporcionada por la solicitud, cómo llegar a una cantidad adecuada de agente antiinflamatorio para emplear como un componente del paquete reivindicado.

En vista de lo anterior, me permito señalar que la descripción de la solicitud en estudio es clara y suficiente, ajustándose completamente a las exigencias del Artículo 28 de la Decisión 486 del 2000.

7. **NIVEL INVENTIVO.**

La Examinadora objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 3 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Methods and compositions for treating brain diseases*" (WO 2012/135857) y **D2** "*A Simplified Immune Suppression Scheme Leads to Persistent Micro-dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy Dogs*" (Shin et al., Human Gene Therapy).

La Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga una composición que comprende una partícula de rAAV2 que comprende una proteína de la cápside y un vector que comprende un ácido nucleico insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas.

En opinión de la Examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y la composición de **D1** consiste en que la composición reclamada en la solicitud comprende un agente de inmunosupresión.

La Examinadora afirma que no existe un efecto técnico asociado a dicha diferencia. En este aspecto la Examinadora asegura que como no hay un desarrollo explícito de una composición como la reclamada y las pruebas técnicas se dirigen únicamente a la administración de un agente antiinflamatorio cuando disminuye la actividad enzimática o antes de la transferencia génica con el vector AAV, pero no como parte de una misma composición.

Igualmente, la Examinadora afirma que el incluir un agente de inmunosupresión, ya está divulgado en el documento **D2** que se refiere a la administración de micofenolato como parte de un protocolo de inmunosupresión para la terapia génica con AAV.

En consecuencia, la Examinadora concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir el agente de inmunosupresión micofenolato del documento **D2** en la composición divulgada en **D1**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Además, la Examinadora concluye que las reivindicaciones 2 y 3 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 la Señora Examinadora no enseñan, sugieren o anticipan el paquete que comprende dos composiciones reclamado.

En primer lugar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio se refiere ahora a un paquete que comprende dos composiciones, una que contiene un agente antiinflamatorio y otra una partícula rAAV, y que un experto en la técnica entendería que dichas composiciones pueden administrarse por separado a un sujeto como se demuestra en los Ejemplos 1 y 2 de la solicitud.

Por tanto, las afirmaciones de la Examinadora con respecto a la falta de evidencia de la administración de composiciones carecen de fundamento en vista del nuevo capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, respecto al documento **D1**, me permito señalar que éste no hace referencia a la coadministración de cualquier partícula de rAAV con cualquier agente antiinflamatorio y, por lo tanto, también guarda silencio sobre cualquier beneficio terapéutico proporcionado por el paquete reclamado.

Con respecto a **D2**, me permito enfatizar que, en el mejor de los casos, **D2** enseña que la coadministración de micofenolato con una partícula de AAV6 puede resultar en como

máximo 22 semanas de expresión de un transgén, que no es mayor que cualquier beneficio terapéutico presuntamente observado en **D1**.

Por lo tanto, en vista de **D1** y **D2**, un experto en la técnica no habría tenido ninguna razón para esperar que un paquete que involucra una composición de partículas de rAAV-TPP1 y una composición de agente antiinflamatorio proporcionaría un beneficio terapéutico mejorado en comparación con una composición de partículas rAAV sola.

Así, a diferencia de **D1** y **D2**, la presente solicitud demuestra que la coadministración de una partícula de rAAV-TPP1 y un agente antiinflamatorio proporciona la actividad enzimática de TPP1 en el LCR durante al menos 300 días, aproximadamente 10 meses, después de la administración.

De este modo, una persona versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para modificar ninguna composición supuestamente divulgada en **D1** con ninguna composición supuestamente divulgada en **D2** para llegar al paquete mencionado en la nueva reivindicación 1.

Finalmente, me refiero a la "*Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*" la cual establece que, al evaluar el mérito inventivo, la pregunta que se debe hacer no es si un documento que contiene una enseñanza podría indicar, sino que de hecho indicaría a la persona versada en la materia, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano, para llegar la materia reclamada, sin realizar una actividad inventiva.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas de los documentos **D1** y **D2** no son suficientes para que, combinadas o por separado, la persona versada en la materia obtenga de manera obvia la materia reclamada en el nuevo capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la nueva reivindicación 1 es inventiva a la luz de los documentos citados.

Por lo tanto, la presente solicitud cumple a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

8. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro, conciso y está plenamente soportado en la descripción cumpliendo así con lo exigido por la mencionada Decisión Andina 486 de 2000.

Igualmente, y en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados por la Señora Examinadora, 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. **SOLICITUD DE EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, 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 la Señora Examinadora no considere suficientes los argumentos y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado en respuesta al Oficio N° **14562**.

10. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de la página **38** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **1 reivindicación**.

11. Adicionalmente, informamos que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas, así como el correspondiente al examen de patentabilidad adicional se efectuó a través de la plataforma SIPI el día de hoy.

12. 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@lloedacamacho.com**