

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 11 de marzo de 2021 y a mi solicitud de plazo del 31 de mayo de 2021.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **3287** en relación con 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. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

3.1. **Modificaciones al capítulo reivindicatorio**

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

- ✓ **Nueva reivindicación 1:** Toma como base la reivindicación 1 actualmente presentada en donde se ha indicado que el rAAV comprende una cápside de AAV8 y un genoma de vector que comprende un cassette de expresión que comprende una ITR 5' de AAV, una ITR 3' de AAV, una secuencia codificante de hLDLR, una secuencia de intensificación, un intrón y una secuencia poliA; lo cual encuentra sustento en las páginas 14, 15, 27 y 28 de la descripción.
- ✓ **Nueva reivindicación 2:** Toma como base la reivindicación 2 actualmente presentada en donde se ha especificado que el promotor específico del hígado es un

promotor de globulina de unión a tiroxina (TBG), y la secuencia de ácido nucleico comprende además secuencias de intensificación alfa mic/bik, un intrón quimérico, una secuencia señal poliA de beta globina de conejo (RBG), y en donde la secuencia que codifica hLDLR codifica un hLDLR de tipo silvestre; lo cual encuentra sustento en las páginas 13, 14 y 47 de la descripción.

- ✓ **Nueva reivindicación 3:** Toma como base la reivindicación 3 actualmente presentada en donde se ha especificado que la composición es farmacéutica de conformidad con las reivindicaciones previas.
- ✓ **Nueva reivindicación 4:** Corresponde a una nueva reivindicación dirigida a una unidad de dosificación de rAAV de 5×10^{11} GC/kg, lo cual encuentra sustento en la reivindicación 1 actualmente presentada y en la página 25 de la descripción.
- ✓ **Nueva reivindicación 5:** Corresponde a una nueva reivindicación dirigida a una unidad de dosificación de rAAV de 2.5×10^{12} GC/kg a 7.5×10^{12} GC/kg, lo cual encuentra sustento en la reivindicación 1 actualmente presentada y en las páginas 11 y 25 de la descripción.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 5 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.

3.2. 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 define una composición farmacéutica en términos opcionales de sus ingredientes activos al indicar que esta podría comprender en el ítem (c) uno o más de los siguientes componentes: "(i) el título de copias del genoma (GC) de rAAV es de 1×10^{13} GC/mL o mayor; (ii) el rAAV está de 85% a 100% libre de cápsides vacías según se determina por oqPCR o ddPCR; (iii) la relación de partículas vacías: llenas está entre 0:4 y 1:4; y (iv) una unidad de dosificación de entre $2,5 \times 10^{12}$ copias de genoma (GC)/kg a $7,5 \times 10^{12}$ copias de genoma (GC)/kg de la suspensión de rAAV; o (v) una unidad de dosificación de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV". En este punto, se le aclara al solicitante que tal y como se*

encuentra definida la reivindicación independiente no es posible establecer el alcance del objeto reclamado, y en consecuencia no es posible distinguir la invención del estado de la técnica."

En relación a esta objeción, me permito resaltar que la reivindicación 1 fue modificada de manera que ahora no incluye el literal c), por lo que ya no incluye términos opcionales.

Adicionalmente, me permito señalar que esta nueva reivindicación proporciona todas las características técnicas esenciales de la composición farmacéutica. De hecho, como se explicó en el apartado anterior, la nueva reivindicación 1 proporciona especificaciones para el rAAV de la composición.

En consecuencia, la nueva reivindicación 1 es totalmente clara al definir el alcance del objeto reclamado y, por lo tanto, solicito amablemente dar por superadas las objeciones en este aspecto.

- *"Las reivindicaciones 1, 4 y 9 no son claras porque definen una composición farmacéutica indicando que esta "(...) es adecuada para infusión en una vena periférica en sujetos humanos (...)" y "(...) es adecuada para administración en combinación con uno o más de un inhibidor de la PCSK9; una estatina; niacina; ezetimiba o secuestrantes de ácidos biliares", lo cual hace referencia implícita a un método de tratamiento de un sujeto y, por consiguiente, entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 20 lit (d) D486. Se le sugiere al solicitante eliminar dichas referencias."*

En primer lugar, me permito señalar que las reivindicaciones 4 y 9 no hacen parte del nuevo capítulo reivindicatorio. Adicionalmente, por favor note que la expresión "es adecuada para infusión en una vena periférica en sujetos humanos" fue eliminada de la reivindicación 1.

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

- *"Las reivindicaciones 2 y 5 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva que la composición farmacéutica comprende un rAAV tal como AAV8.TBG.hLDLR. Se le sugiere al solicitante unificar dicha característica técnica en una sola reivindicación."*

En este aspecto, me permito resaltar que la reivindicación 5 no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

Teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio es conciso en la materia que reclama, las objeciones en este aspecto pueden darse por superadas.

- *"Las reivindicaciones 3 y 6 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva que en la composición farmacéutica el regulador de pH de formulación es NaCl 180 mM, fosfato de sodio 10 mM, poloxámero 188 a 0.001% a pH 7.3. Se le sugiere al solicitante unificar dicha característica técnica en una sola reivindicación"*

En este aspecto, me permito resaltar que la reivindicación 6 no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio.

Teniendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio es conciso en la materia que reclama, 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 el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

El Examinador objeta el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 9 actualmente presentadas a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** *"LDLR variants and their use in compositions for reducing cholesterol levels"* (WO2015164778), **D2** *"Adeno-Associated Virus Serotype 8 Gene Therapy Leads to Significant Lowering of Plasma Cholesterol Levels in Humanized Mouse Models of Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia"* (Kassim, et al. *Human Gene Therapy*) y **D3** *"Stable aqueous formulations of adenovirus vectors"* (US2014348876).

El Examinador afirma que **D1** y **D2** pueden considerarse el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan composiciones que comprenden el vector AAV8.TBG.hLDLR que codifica para hLDLR, en una 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 de **D1** y **D2** consiste en que la composición reivindicada comprende poloxámero dentro del vehículo.

El Examinador afirma que no existe un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la reivindicación independiente no reclama la composición farmacéutica, en

términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, mencionando sus componentes activos y demás ingredientes, en las proporciones y cantidades específicas propias de dicha composición.

Por otro lado, el examinador considera que el capítulo descriptivo no demuestra la incidencia de la presencia del poloxámero en lo relacionado con mejoras sustanciales en la estabilidad de la composición. Además, el examinador asegura 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 AAV8.TBG.hLDLR más no a la composición, y que dicha actividad ha sido también divulgada en los documentos **D1** y **D2**.

Por tanto, el Examinador considera que el problema técnico objetivo de esta invención es ¿Cómo modificar las composiciones farmacéuticas divulgadas en el documento **D1** para obtener composiciones farmacéuticas de un vector de virus adenoasociado recombinante (rAAV) alternativas?

Sin embargo, el Examinador afirma que el documento **D3** ya divulgaba composiciones farmacéuticas estables que comprenden un adenovirus para terapia génica, en donde la composición comprende un vehículo que contiene una solución buffer de fosfato y un surfactante como poloxámero.

En consecuencia, el Examinador concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas en los documentos **D1** y **D2**, incluyendo dentro del vehículo el poloxámero sugerido en el documento **D3**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

Asimismo, el Examinador asegura que las reivindicaciones 2 a 9 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 que comprenden una suspensión de virus adenoasociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente en un regulador de pH reclamadas.

En primer lugar, me permito señalar que el capítulo reivindicatorio fue modificado y la nueva reivindicación 1 recita:

"Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente en un regulador de pH de formulación, en donde:

(a) el rAAV comprende una cápside de AAV8 y un genoma de vector, en donde el genoma del vector comprende una repetición terminal invertida (ITR) 5' de AAV, un cassette de expresión y una ITR 3' de AAV, en donde el cassette de expresión comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a secuencias de control de expresión, que dirigen su expresión, en donde las secuencias de control de expresión comprenden un promotor específico del hígado, una secuencia de intensificación, un intrón y una secuencia señal de poliadenilación (poliA), en donde la secuencia que codifica hLDLR es nt 969 a 3551 de la SEQ ID No: 6, y en donde dicho genoma de vector está empacado en la cápside de AAV8; y

(b) el regulador de pH de formulación comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero." (énfasis añadido)

A la luz de la reivindicación 1 modificada, me permito enfatizar que los documentos **D1** a **D3** no enumeran todas y cada una de las características técnicas esenciales de las composiciones reclamadas y, por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia, pues un experto en la técnica requeriría actividad inventiva para llegar a la materia reivindicada.

Así, el documento **D1** describe variantes de hLDLR que están diseñadas para reducir la degradación de PCSK9 (párrafo [00033] y Ejemplo 1). Sin embargo, **D1 no** describe la secuencia de codificación de hLDLR de nt 969 a 3551 de SEQ ID NO: 6, ni la combinación de esa secuencia con los otros elementos citados en la reivindicación 1.

Por otro lado, el documento **D2** describe AAV8-TBG-hLDLR, pero **no** describe un el regulador de pH de formulación que comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero, en la que el genoma del vector rAAV comprende un hLDLR que codifica secuencia que está enlazado operablemente a secuencias de control de expresión que dirigen la expresión de las mismas, en la que las secuencias de control de expresión comprenden un intensificador, un intrón y una secuencia de poliadenilación.

Además, como se evidencia en la página 20, columna derecha, tercer párrafo (sección "vectores") de dicho documento, **D2 tampoco** menciona el genoma del vector rAAV que comprende intensificadores mic/bik, intrón quimérico y secuencia poliA de globina de conejo, o una secuencia de codificación de hLDLR que sea equivalente a nt 969 a 3551 de SEQ ID NO: 6.

Finalmente, me permito señalar que el documento **D3** describe formulaciones de adenovirus, pero **no soluciona las deficiencias de D1 y D2**.

De hecho, **ninguno** de los documentos **D1 a D3** citados por el examinador describe la secuencia de hLDLR de nt 969 a 3551 de SEQ ID NO: 6, o las secuencias de control de expresión.

Por lo tanto, a la luz de las referencias **D1 a D3**, un experto en la materia **no habría llegado a la materia reivindicada** que incluye un genoma de vector que comprende una ITR 5' y 3' de AAV, un cassette de expresión que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un receptor de LDL humano (hLDLR) de nt 969 a 3551 de SEQ ID NO: 6 que está operablemente unido a secuencias de control de expresión, que dirigen la expresión de las mismas, donde las secuencias de control de expresión comprenden un promotor específico del hígado, una secuencia de intensificación, un intrón y una secuencia señal de poliadenilación (poliA).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es evidente que las enseñanzas de los documentos **D1, D2 y D3** no son suficientes para que, combinadas o por separado, la persona versada en la materia obtenga de manera obvia la materia de la reivindicación independiente 1. De igual manera, me permito señalar que, las reivindicaciones 2 a 5, al depender de la reivindicación 1, comprenden todas las características esenciales de dichas reivindicaciones independientes, por lo que tampoco resultarían obvias. En consecuencia, las reivindicaciones 1 a 5 son inventivas a la luz de los documentos citados.

Por lo tanto, ha sido demostrado que la materia reclamada presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas del arte previo, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con el Artículo 18 de la Decisión Andina 486/2000.

5. **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° **3287**.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar, me permito reiterar que el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial 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.

7. Anexo al presente memorial encuentre una copia de las páginas **64 y 65** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **5 reivindicaciones**.

8. 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.

9. 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