

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 "PAQUETE QUE COMPRENDE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO Y UN VECTOR DE AAV".-Clase A61K 48/00.-Expediente número NC2019/0012909.

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en línea del 20 de octubre de 2021 y a mi solicitud de plazo del 13 de enero de 2022.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por la Señora Examinadora en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio N° **16270** en relación con el título, 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. **TÍTULO.**

La Examinadora asegura que el título modificado de la solicitud no se acepta porque en su opinión no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión.

En este sentido, siguiendo la sugerencia del Examinadora, el título de la solicitud se modificó como se muestra a continuación:

"PAQUETE QUE COMPRENDE UN AGENTE ANTIINFLAMATORIO Y UN VECTOR DE AAV"

Teniendo en cuenta que este título refleja de manera adecuada el objeto de la presente solicitud, las objeciones a este respecto pueden darse por superadas.

4. **MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

El capítulo reivindicatorio fue modificado como se explica a continuación:

- Se incluyó una **nueva reivindicación 2** que se refiere a un paquete en donde la isoforma ApoE protectora tiene 100 % de identidad con ApoE ε2. Esta modificación encuentra pleno sustento en la página 4 de la descripción.
- Se incluyó una **nueva reivindicación 3** que hace referencia a un paquete en donde el agente antiinflamatorio es micofenolato. Esta modificación se encuentra sustentada en la página 30 de la descripción.

En este orden de ideas, **el capítulo reivindicatorio comprende 3 reivindicaciones**, las cuales se refieren 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.

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 "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 (...) " no corresponde a una característica esencial de la composición, sino que es una referencia al resultado que se pretende alcanzar y a la dosis administrada, tal como lo señala la descripción (Pág. 26 del radicado N° NC2019/0012909 del 27 de mayo de 2020). Se le recuerda al solicitante que una composición se define mediante sus componentes y proporciones. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes."*

En este aspecto, me permito en primer lugar señalar que la reivindicación 1 sí define el paquete reclamado a partir de sus características técnicas esenciales, es decir, sus componentes y proporciones, pues indica que dicho paquete comprende dos composiciones donde una composición comprende un agente antiinflamatorio y la otra 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 de 1 a 5 mL en una concentración de 1×10^5 a 1×10^{16} vg/mL.

Por otro lado, de acuerdo con la "Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad" de la Superintendencia de Industria y Comercio", los resultados a alcanzar pueden incluirse en las reivindicaciones siempre y cuando acompañen a las características técnicas de la invención. De esta manera, la expresión *"una cantidad suficiente para infectar las células que están en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR)"* sí puede incluirse en la reivindicación.

En consecuencia, la reivindicación 1 es totalmente clara a la luz de los lineamientos de la Oficina Colombiana de Patentes.

Por lo tanto, solicito amablemente dar por superadas las objeciones en este aspecto.

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 la mejor forma 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 un producto tipo combinación, y todos los resultados presentados corresponden a un régimen de administración (...). De igual manera, cabe resaltar que 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 posibilidad de combinar el vector con un agente antiinflamatorio, no hay un desarrollo concreto de un producto tipo paquete que comprenda dos composiciones, cada una definida mediante sus componentes y proporciones."*

En este sentido, me permito señalar que la descripción enseña que una composición que comprende una partícula de rAAV como se menciona en la reivindicación 1 se puede *"ajustar a una concentración adecuada, combinar opcionalmente con un agente antiinflamatorio y empaquetar para su uso"* (página 26 de la descripción, énfasis añadido). En consecuencia, la descripción plantea una opción en la que se combina el vector y el agente antiinflamatorio.

Así, en vista de la divulgación de esta solicitud y de sus conocimientos básicos, un experto en la técnica podría preparar fácilmente las composiciones "*empaquetadas para su uso*", a saber, una composición que comprende una partícula de rAAV como se indica en la reivindicación 1 y una composición que comprende un agente antiinflamatorio como se indica en la reivindicación 1.

Tal empaquetamiento de estos dos componentes se entendería a la vista de esta descripción y, además, es un proceso de rutina para un experto en la materia.

Además, teniendo en cuenta que las reivindicaciones 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, una persona experta en la técnica comprenderá fácilmente, en vista de las enseñanzas de 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 la reivindicación 1 actualmente presentada a la luz de las enseñanzas de los documentos **D1** "*Methods and compositions for treating brain diseases*" (WO 2012/135857) y **D3** "*Safe, Efficient, and Reproducible Gene Therapy of the Brain in the Dog Models of Sanfilippo and Hurler Syndromes*" (Ellinwood, N. M., et al., Molecular Therapy).

La Examinadora afirma que **D1** es el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga un paquete que comprende una composición que contiene una partícula de rAAV2 que incluye una proteína de la cápside de AAV2 y un vector que comprende un ácido nucleico insertado entre un par de repeticiones terminales invertidas de AAV.

En opinión de la Examinadora, la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el paquete de **D1** consiste en que el paquete reclamado en la solicitud comprende un agente antiinflamatorio y la cantidad de partícula de rAAV en la composición es 1-5 mL de 1×10^5 a 1×10^{16} vg/ml.

La Examinadora afirma que el efecto asociado a incluir un agente antiinflamatorio es prolongar la actividad enzimática de TPP1. Por su parte, según la Examinadora no hay evidencia de un efecto asociado a la cantidad de partícula de rAAV en la composición, puesto que los ejemplos no definen la cantidad ni concentración administrada.

Igualmente, la Examinadora afirma que el incluir un agente antiinflamatorio para prolongar la actividad enzimática, ya está divulgado en el documento **D3** que se refiere a la inmunosupresión con micofenolato para prevenir la neuro inflamación y la eliminación de células transducidas con vectores de AAV y divulga que la concentración del vector de AAV en la suspensión es de 1.5×10^{12} vg/ml, 2.5×10^{12} vg/ml o 6.5×10^{12} vg/ml.

En consecuencia, la Examinadora concluye que la persona versada en la materia estaría motivada a incluir el agente de inmunosupresión micofenolato y una concentración de vector de 1.5×10^{12} vg/ml, 2.5×10^{12} vg/ml o 6.5×10^{12} vg/ml como lo sugiere el documento **D3** en el paquete divulgado en el documento **D1**, para así llegar al objeto de la reivindicación 1, por lo cual la considera obvia.

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 reclamado.

En primer lugar, me permito señalar que el documento **D1** no enseña ni sugiere que la expresión de TPP1 usando un vector AAV sea o pueda ser insuficiente en términos de expresión transgénica o actividad de TPP1. En cambio, **D1** describe datos en las Figuras 3 y 4 que indican que la transducción endodimaria de TPP1 en el cerebro NHP resultó en un *"aumento significativo de la enzima en el CSF"* y *"actividad elevada de TPP1 en varias regiones del cerebro"*.

En vista de estos datos de **D1** que muestran un aumento significativo de la enzima y una actividad elevada de TPP1 en el cerebro, un experto en la materia **no** habría tenido ninguna motivación para administrar un agente antiinflamatorio pues **D1** muestra una expresión y actividad significativas de TPP1 **sin** administrar un agente antiinflamatorio.

Así, en contraste con **D1**, y como se describe en el Ejemplo 1 y las Figuras 5-7 de la presente solicitud, *"la actividad de huTPP1 en el LCR disminuyó poco después de la inyección (Figura 5)"* y la introducción de un agente antiinflamatorio fue *"fue eficaz para aumentar el período durante el cual la actividad enzimática estuvo presente (figura 6) y se observaron niveles de actividad enzimática sostenidos"* (página 35 de la descripción).

Por otro lado, al evaluar las enseñanzas de **D3**, una persona experta en la materia tampoco habría administrado un agente antiinflamatorio, pues dicho documento muestra

efectos secundarios adversos graves que pueden ocurrir en animales que reciben agentes antiinflamatorios.

Así, un experto en la materia no se habría sentido motivado para administrar ningún agente inmunosupresor, y mucho menos 2 agentes inmunosupresores en vista de la toxicidad severa observada en estudios con animales grandes.

Por ejemplo, el documento **D3** menciona de manera clara e inequívoca *"los riesgos conocidos o potenciales e imprevisibles de la terapia génica, además de los riesgos bien documentados de la inmunosupresión"* (D3, columna derecha, página 257).

El documento **D3** también enseña que *"la inmunosupresión se asoció con efectos secundarios frecuentes, incluido el desarrollo de papilomas (13 perros, 52 %), gingivitis (4 perros, 16 %), diarrea (19 perros, 76 %). La discapacidad resultante de los papilomas requirió la eutanasia en cinco perros MPSI con manifestaciones esqueléticas graves de la enfermedad"* (D3, columna derecha, página 252).

Por lo tanto, un experto en la materia en el momento de la invención **no** habría combinado la terapia génica con un agente antiinflamatorio en vista del hecho de que **D1** reporta una expresión y actividad significativas de TPP1 sin un agente antiinflamatorio y el peligro bien establecido de toxicidad severa que se produjo en los estudios con animales grandes de **D3**.

De hecho, sería poco probable que una agencia reguladora del gobierno aprobara los ensayos clínicos en humanos en vista de la toxicidad severa, en algunos casos lo suficientemente severa como para requerir la eutanasia, observada en los estudios con animales grandes descritos en **D3**.

En consecuencia, un experto en la materia no habría estado motivado para producir el paquete de la reivindicación 1. Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 3 son inventivas a la luz de los documentos citados.

A la luz de lo anterior, 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. **EXAMEN DE PATENTABILIDAD ADICIONAL.**

Finalmente, en caso de que la Señora Examinadora no considere suficientes las modificaciones y argumentos presentados en respuesta al Oficio N° **16270**, solicito amablemente se me notifique para proceder a realizar el pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

10. Anexo al presente memorial encuentre:

- Copia de la página **38** correspondientes al capítulo reivindicatorio modificado constituido por **3 reivindicaciones**.

11. Adicionalmente, informamos que el pago correspondiente a las modificaciones mencionadas 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@lloredacamacho.com**