

P-58569

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2019/0014840**

Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad **UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS**, domiciliada en Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al Oficio No. **1691** notificado mediante notificación electrónica el 10 de febrero de 2022, relacionado con el segundo concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el día 09 de mayo de 2022, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación al capítulo reivindicatorio

Con fundamento en la facultad que confiere el Artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de veintidós (22) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En particular, las antiguas reivindicaciones 1-11 se han retirado del actual pliego reivindicatorio, sin que por ello deba interpretarse que el solicitante renuncia de manera alguna a la materia allí contenida o a la oportunidad de reclamar protección sobre ella. se cancelan sin perjuicio ni exención de responsabilidad. Además, las antiguas reivindicaciones 12, 28, 29 y 32 se han modifican para mayor claridad.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la solicitud original, por lo que es posible afirmar

que el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, no se adjunta recibo de pago por reivindicaciones adicionales a la undécima reivindicación, toda vez que el actual pliego reivindicatorio contiene un menor número de cláusulas que el presentado anteriormente con el recibo de caja No. 19-110756.

Asimismo, considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se anexa el comprobante de pago correspondiente a la tasa de modificación a las reivindicaciones, según lo establecido en la Resolución No. 59669 de 2020.

Por otra parte, en caso de considerar necesaria la aplicación de un nuevo examen de patentabilidad, rogamos notificarnos al respecto a fin de proceder a realizar el pago correspondiente.

3. Modificación al título

Con el propósito de corregir un error tipográfico en el título de la solicitud de patente, se modifica el título de la solicitud como se lee a continuación:

“VECTORES AAV AUTO-REGULADORES PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DE MECP2 EN
SÍNDROME DE RETT”

4. Claridad y sustento de las nuevas reivindicaciones

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, a la vez que cuentan con el debido sustento en la descripción de la solicitud.

No obstante lo anterior, a continuación se presentan algunas observaciones al respecto:

4.1 Claridad y sustento de las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 7 y 10

Las antiguas reivindicaciones 1, 2, 4, 5, 7 y 10 fueron objetadas por considerar que no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción. Si bien disintimos de la opinión del examinador, únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud de patente, se cancelan las antiguas reivindicaciones 1, 2, 7 y 10. En consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

4.2 Claridad y sustento de las antiguas reivindicaciones 13-15

Las antiguas reivindicaciones 13-15 fueron objetadas por considerar que no son claras y no se encuentran sustentadas en la descripción. El solicitante respetuosamente no disiente de la objeción. La descripción presenta soporte literal para estas reivindicaciones en al menos las reivindicaciones presentadas originalmente con la solicitud PCT/US2018/036200 y en la página 3 de la solicitud tal como se presentó originalmente. Además, se hace notar que los ácidos nucleicos reivindicados de las antiguas reivindicaciones 12-15 no se caracterizan por la presencia de secuencias específicas (p. ej., miR-132) solas, sino también por la disposición específica de los elementos de los ácidos nucleicos reivindicados, lo que sorprendentemente da como resultado ácidos nucleicos que codifican MeCP2 y que tiene las propiedades deseadas (p. ej., mayor expresión de MeCP2). Por lo tanto, se solicita respetuosamente reconsiderar y retirar la objeción.

4.3 Claridad y sustento de las antiguas reivindicaciones 23, 26 y 28

Las antiguas reivindicaciones 23, 26 y 28 fueron objetadas por considerar que carecen de claridad y sustento en la descripción dado que se refieren a las posibles secuencias de los ITRs o a las proteínas de cápside viral, mediante la expresión "por ejemplo". El solicitante cree que el examinador tuvo la intención de referirse a las reivindicaciones 28 y 32, por lo que el solicitante ha modificado las antiguas reivindicaciones 28 y 32, que corresponde a las nuevas 18 y 22. En consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

4.4 Claridad de las antiguas reivindicaciones 23, 26 y 28

El Examinador objeta que a la enumeración de serotipos de AAV específicos en las reivindicaciones 23 y 26 corresponde a elementos arbitrarios de la descripción. El solicitante manifiesta que los serotipos de AAV enumerados en estas reivindicaciones corresponden a la nomenclatura conocida por una persona del oficio normalmente

versada en la materia técnica. Por ejemplo, las propiedades del serotipo AAV-PHP.B se describen en Jackson, K. L. et al., *Better Targeting, Better Efficiency for Wide-Scale Neuronal Transduction with the Synapsin Promoter and AAV-PHP.B*. Frente. mol. Neurosci., 04 de noviembre de 2016, que se publicó antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud. Los demás serotipos de AAV enumerados eran igualmente conocidos por persona del oficio normalmente versada en la materia técnica en el momento de la presentación de la solicitud.

Así, en vista de las modificaciones realizadas al pliego reivindicatorio, es posible manifestar que el alcance de la invención reivindicada es claro y conciso, a la vez que cuenta con el debido sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 30 de la Decisión 486.

5. Suficiencia de la descripción

El examinador objeta 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) dado que considera que la solicitud no ha explorado métodos para la modificación de cualquier transgén que comprendan: la selección de cualquier secuencia codificante para la proteína MeCP2, cualquier miARN y que no describan como se genera el cambio en dicho transgén. Así mismo, considera que la solicitud tampoco ha explorado todos los posibles constructos AAV o ácidos nucleicos dentro del alcance de las reivindicaciones porque considera que únicamente se evidencian vectores AAV recombinantes.

Al respecto, se hace notar que, si bien no concordamos con la opinión del examinador, únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, las antiguas reivindicaciones 1 a 11 relacionadas con los métodos para modificar un transgén no hacen parte del actual pliego reivindicatorio, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción. Por otra parte, como se manifestó en la sección anterior, se hace notar que los ácidos nucleicos reivindicados de las antiguas reivindicaciones 12-15 no se caracterizan por la presencia de secuencias específicas (p. ej., miR-132) solas, sino también por la disposición específica de los elementos de los ácidos nucleicos reivindicados, lo que sorprendentemente da como resultado ácidos nucleicos que codifican MeCP2 y que tiene las propiedades deseadas (p. ej., mayor expresión de MeCP2).

En consecuencia, es posible manifestar que la descripción divulga la invención reivindicada de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con el requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486.

6. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad del vector AAV recombinante (rAAV) para expresión autorregulada de una proteína de la antigua reivindicación 12 y sus dependientes 13 a 16, 18 a 22, 24, 25, 27, 28 y 30 a 32 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento **Sinnett S. Molecular therapy. Methods & clinical development**, titulado *"Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery"* (D2).

A este respecto, me permito decir que el Artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Por lo tanto, si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Esto se conoce como NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total con lo divulgado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo, mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación del estado de la técnica.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibídem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.
- Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido, sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce este despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida de forma TOTAL Y ABSOLUTA en el estado de la técnica divulgado en **D2**, lo cual no sucede con la invención de la presente solicitud, al menos porque **D2** no describe la incorporación de sitios de unión de miARN de tejidos no diana (no endógeno). Además, **D2** no divulga un transcrito que codifica la proteína MeCP2 humana y una región no codificante 3' que comprende al menos un sitio de unión a miARN específico para un miARN que regula negativamente la expresión del transcrito, y al menos un sitio de unión a miARN específico para un miARN que inhibe la expresión del transcrito en una célula de un tejido no diana.

7. Nivel inventivo

El examinador objeta en su concepto técnico la falta de nivel inventivo del método de la antigua reivindicación 1 y los métodos de la reivindicaciones dependientes 2 a 11, a la luz de las enseñanzas descritas en el documento WO2015164786, titulado "*Recombinant aav vectors useful for reducing immunity against transgene products*" (**D1**), en combinación con las enseñanzas del documento Sinnett S. Molecular therapy. Methods & clinical development, titulado "*Improved MECP2 Gene Therapy Extends the Survival of MeCP2-Null Mice without Apparent Toxicity after Intracisternal Delivery*" (**D2**), siendo **D2** considerado como el arte previo más cercano a la invención de las reivindicaciones.

El examinador objeta que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en el documento **D1** consiste en que el método de la solicitud comprende seleccionar un primer gen que codifica como primer producto una proteína MeCP2; Sin embargo, el examinador manifiesta que no se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia puesto que señala que las pruebas técnicas no permiten correlacionar el método reivindicado con lo evaluado en la solicitud, dado que considera

que los métodos ejemplificados hacen referencia a la administración de vectores a sujetos para mejorar el síndrome de Rett y se consideran métodos de tratamiento terapéuticos.

Al respecto, se hace notar que las antiguas reivindicaciones 1 a 11 no hacen parte del actual pliego reivindicatorio, con lo cual el nuevo pliego reivindicatorio no da lugar a la objeción.

En cuanto a las nuevas reivindicaciones 1 a 22, me permito señalar que la invención reivindicada se refiere a transgenes que son capaces de autorregular la expresión de MeCP2 para (a) prevenir la toxicidad relacionada con la sobreexpresión de MeCP2 en el tejido cerebral diana (p. ej., usando sitios de unión para miR-132), y (b) prevenir la expresión del transgén en uno o más tejidos no diana, es decir, células o tejidos en los que la expresión del transgén no es deseable, como el hígado o el corazón (p. ej., utilizando sitios de unión para miR-122 y/o miR-1, respectivamente). Estos transgenes pueden administrarse sistémicamente para lograr el efecto deseado en el cerebro mientras se reduce la toxicidad en tejidos no diana, véase, p. Ejemplo 2. Por el contrario, el documento **D2**, citado como el examinador por considerarlo como el arte previo más cercano a la invención reclamada, **D2** no describe la incorporación de sitios de unión de miARN de tejidos no diana. Además, **D2** no divulga un transcrito que codifique la proteína MeCP2 humana y una región no codificante 3' que comprenda al menos un sitio de unión de miARN específico para un miARN que regula negativamente la expresión del transcrito, y al menos un sitio de unión de miARN específico para un miARN que inhibe la expresión del transcrito en una célula de un tejido no diana.

Por lo tanto, es posible afirmar que la invención de la presente solicitud, tal como se encuentra reivindicada en el nuevo pliego reivindicatorio, implica un nivel inventivo, cumpliendo así con el requerimiento del Artículo 18 de la Decisión 486/00.

8. Conclusiones

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) Las modificaciones del nuevo pliego reivindicatorio se ajustan a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486;

- ii) La invención reclamada por la presente solicitud es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- iii) la descripción divulga la invención reivindicada de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con el requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486.
- iv) La invención reclamada no está comprendida en el estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 de la Decisión 486; y
- v) La invención de la presente solicitud no resulta obvia, ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 18 de la Decisión 486.

Así, respetuosamente se solicita examinar la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial para la invención titulada "VECTORES AAV AUTO-REGULADORES PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DE MECP2 EN SÍNDROME DE RETT" a nombre de UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS y, por lo tanto, a la Superintendencia de Industria y Comercio conceder el privilegio de patente, si los cumpliera; o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos comunicarnos los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación del Artículo 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: "*Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*", (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el Artículo 29 de la Constitución Nacional.

9. Anexos

9.1 Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye veintidós (**22**) reivindicaciones.

9.2 Recibo de pago por concepto de modificación al pliego reivindicatorio.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un vector AAV recombinante (rAAV) para expresión autorregulada de una proteína de unión a CpG de metilo 2 (MeCP2), caracterizado porque el vector rAAV comprende un ácido nucleico modificado para expresar en una célula de un tejido objetivo un transcripto que codifica MeCP2, en donde el transcripto comprende un primer sitio de unión de miARN específico para un miARN que está regulado positivamente por la expresión de la proteína MeCP2 en la célula.
2. Un ácido nucleico recombinante caracterizado porque codifica un transcripto que tiene una región de codificación que codifica la proteína MeCP2 humana o un fragmento funcional de la misma y una región no codificante 3' que comprende un sitio de unión a miARN no endógeno, en donde el sitio de unión a miARN comprende:
 - (a) un sitio de unión a miARN específico para un miARN que regula negativamente la expresión del transcripto; y
 - (b) un sitio de unión a miARN específico para un miARN que inhibe la expresión del transcripto en una célula de un tejido no objetivo.en donde el transcripto está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de virus adenoasociado (AAV).
3. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 2, en donde la región de codificación codifica la isoforma e1 de MeCP2.
4. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 2 o 3, en donde el MeCP2 humano comprende la secuencia definida en la SEQ ID NO: 1.
5. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde el sitio de unión específico a miARN para un miARN que regula negativamente la expresión del transcripto comprende un sitio de unión a miR-132 (SEQ ID NO: 6),
6. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicación 5, en donde el sitio de unión a miARN es dos o tres sitios de unión a miR-132 (SEQ ID NO: 6).
7. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en donde el sitio de unión a miARN específico para un miARN que inhibe la expresión del transcripto en un tejido no objetivo comprende un sitio de unión a miR-1 (SEQ ID NO: 5), sitio de unión a miR-122 (SEQ ID NO: 4), o sitio de unión a miR-1 (SEQ ID NO: 5) y miR-122 (SEQ ID NO: 4).

8. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde el sitio de unión a miARN se ubica entre el último codón de la región de codificación y la cola poli A del transcripto.
9. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, que además comprende un promotor.
10. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 9, en donde el promotor es un promotor de MeCP2 de ratón.
11. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 10, en donde el promotor de MeCP2 de ratón comprende la secuencia definida en la SEQ ID NO: 3.
12. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en donde el ácido nucleico recombinante se ubica en un plásmido.
13. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en donde los ITRs son ITRs de AAV2.
14. Un vector viral que comprende el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en donde el vector viral es un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector de adenovirus, un vector lentiviral, un vector de herpesvirus, o un vector de baculovirus.
15. Un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende:
una cápside que alberga el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13.
16. El rAAV de la reivindicación 15, en donde el ácido nucleico comprende un ITR seleccionado de entre un ITR de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, o AAV6.
17. El rAAV de la reivindicación 15 o 16, en donde la cápside comprende una proteína de cápside que facilita el paso del rAAV a lo largo de la barrera hematoencefálica.
18. El rAAV de la reivindicación 17, en donde la proteína de cápside tiene un serotipo seleccionado del grupo que consiste de AAV-PHP.B, AAV1, AAV2, AAV2i8, AAV2.5, AAV5, AAV6,

AAV8, AAVrh8, AAV9, AAVrh10, AAV-B1, AAV9.45A-Cadena, AAV9.45Angiopep, AAV9.47-Angiopep, AAV9.47-AS, AAV-CAM130, y AAV9HR.

19. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en donde la proteína de cápside comprende o consiste de una secuencia definida en la SEQ ID NO: 14 o 15 (AAV-PHP.B o AAV9).

20. Una composición que comprende el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. La composición de la reivindicación 20, en donde la composición es formulada para inyección.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde la composición es formulada para inyección sistémica o inyección intratecal.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0014840
Recibo: 22-54898
Fecha: 22/06/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 689316
CUS: 1517990372

Patente PCT
VECTORES AAV PARA LA EXPRESIÓN SEGURA DEL GEN MECP2 QUE COMPRENDEN ELEMENTOS
REGULADORES DE MIARN (MRE)

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 176,000	\$ 176,000
TOTAL					\$ 176,000