

P-2019/58569

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. **10224** notificado mediante notificación electrónica el 05 de julio de 2022, relacionado con el tercer concepto técnico de fondo, y para el cual solicité oportunamente prórroga el 22 de septiembre 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 dieciocho (18) reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1** Se eliminaron las reivindicaciones 1, 17, 21 y 22, sin perjuicio de que el solicitante pueda seguir buscando su protección en etapas posteriores del trámite.
- 1.2** La reivindicación 2 se modificó para definir que el ácido nucleico reclamado comprende una región codificante que codifica el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y dos sitios de unión a miARN no endógeno. Esta modificación encuentra soporte en la página 12, líneas 16 a 19 y en la Figura

1.

1.3 Se modificó la redacción de las antiguas reivindicaciones 6, 13 y 20 (nuevas reivindicaciones 5, 12 y 18) para mejorar su claridad.

1.4 Se ajustó la numeración y dependencia de las reivindicaciones en vista de las modificaciones realizadas.

Al respecto, me permito señalar que dichas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, pues se realizan con el fin de definir la materia reclamada de forma clara y superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico. Por lo tanto, el nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00.

2. Modificación al título

Ahora bien, con respecto a la observación sobre la falta de relación del título con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, me permito señalar que es deseo del solicitante modificar el título de modo que ahora se lee:

“VECTORES AAV AUTORREGULADORES QUE CONTIENEN SITIOS DE UNIÓN PARA MIRNAS NO ENDÓGENOS QUE PERMITEN LA EXPRESIÓN SEGURA DE MECP2 EN EL SÍNDROME DE RETT”

En vista de lo anterior, amablemente solicito que la objeción al respecto se dé por superada.

3. 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 presentadas por el examinador en su concepto técnico, de modo tal que las nuevas reivindicaciones reclaman de manera clara y concisa la invención descrita. Con respecto a las objeciones específicas del examinador, me permito manifestar lo siguiente:

3.1 El examinador considera que la reivindicación 1 no se encontraría sustentada en la descripción por cuanto la caracterización estaría dada en términos de resultados a alcanzar.

Al respecto se hace notar que la reivindicación 1 fue eliminada del capítulo reivindicatorio. Por tanto, la objeción ha sido superada.

- 3.2** De otro lado, el examinador afirma que las antiguas reivindicaciones 2 y 3 no estarían sustentadas en la descripción porque los ácidos nucleicos reclamados no se encuentran caracterizados estructuralmente.

Con respecto a esta objeción, el solicitante desea señalar que la nueva reivindicación 1 (antigua reivindicación 2) sí establece las características estructurales necesarias para definir la invención, toda vez que establece la presencia de una región codificante que codifica para la proteína MeCP2 humana, una región codificante que codifica para el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y una región no codificante 3' que comprende dos sitios de unión a miARN no endógeno, en donde el transcripto está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de virus adenoasociado (AAV).

En este sentido, se desea resaltar que las secuencias que componen el ácido nucleico de la invención, tales como las secuencias de nucleótidos que codifican para MeCP2 humana y BDNF son plenamente conocidas en el estado de la técnica. De este modo, la persona normalmente versada en la materia está en plena capacidad de comprender las características estructurales del ácido nucleico de la invención. Por lo tanto, limitar la reivindicación independiente secuencias específicas conduciría a una restricción injusta del objeto reivindicado que podría ser aprovechada por terceros para eludir la protección otorgada por la patente y utilizar la invención del solicitante libremente únicamente haciendo modificaciones secundarias a las secuencias de aminoácidos.

En consecuencia, la nueva reivindicación 1 se refiere a una razonable generalización de los ácidos nucleicos divulgados en la solicitud, por lo tanto, respetuosamente que se reconsidere la objeción.

- 3.3** El examinador menciona que la reivindicación 2 no sería clara porque las expresiones *"un sitio de unión (...) que regula negativamente la expresión del transcripto"* y *"un sitio de unión (...) que inhibe la expresión del transcripto en una célula de un tejido no objetivo"* corresponden a resultados a alcanzar, por lo que contemplarían cualquier alternativa estructural presente o futura para estas regiones.

Al respecto, me permito manifestar mi desacuerdo con el señor examinador.

En primer lugar, contrario a lo mencionado por el examinador, las expresiones objetadas (que se mantienen en la nueva reivindicación 1) se refieren a características funcionales de la materia reclamada, toda vez que explican la relación que hay entre sus diversas características estructurales¹.

Adicionalmente, es pertinente tener en cuenta que estas expresiones no pueden -ni deben- ser evaluadas de manera independiente, esto es, sin considerar el contexto de la reivindicación como un todo.

En este sentido, tal como lo comprendería la persona normalmente versada en la materia, la reivindicación no contempla *cualquier* alternativa presente o futura, sino únicamente aquellos ácidos nucleicos que posean las características técnicas estructurales y funcionales señaladas en la reivindicación 1, es decir, aquellos que comprendan un transcripto que tiene una región codificante que codifica para la proteína MeCP2 humana, una región codificante que codifica para el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) y una región no codificante 3' que comprende dos sitios de unión a miARN no endógeno, en donde el transcripto está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de virus adenoasociado (AAV), y en los que los sitios de unión a miARN cumplen funciones específicas definidas concretamente.

En vista de lo anterior, respetuosamente solicito que se reconsidere la objeción en este sentido.

3.4 El examinador señala que existen errores de redacción en la reivindicación 6.

A este respecto, me permito indicar que el error señalado fue corregido siguiendo las amables sugerencias del señor examinador. Por tanto, la objeción ha sido superada.

3.5 Similarmente, el examinador señala que la dependencia de la reivindicación 16 no sería clara.

Al respecto me permito manifestar que, debido a la discrepancia mencionada por el examinador, el solicitante ha decidido modificar la antigua reivindicación 13 (nueva

¹ *Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad*. Superintendencia de Industria y Comercio. 2014. Pág. 76.

reivindicación 12) señalando que los ITRs se seleccionan de ITRs de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, o AAV6. En vista de lo anterior la objeción ha quedado superada.

3.6 Por otra parte, el examinador considera que la anterior reivindicación 17 no sería clara puesto que se referiría a un resultado a alcanza.

En este sentido, se desea resaltar que, a pesar de que el solicitante no comparte la posición del examinador, ha decidido eliminar la reivindicación 17. Por tanto, la objeción ha sido superada.

3.7 Finalmente, el examinador considera que las anteriores reivindicaciones 21 y 22 no serían claras puesto que no definen las características de las composiciones reclamadas, por lo que no sería posible establecer claramente el alcance de la materia reclamada.

En este sentido se resalta que, de acuerdo con las modificaciones anteriormente mencionadas, las antiguas reivindicaciones 21 y 22 no hacen parte del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción ha sido superada.

En vista de lo anterior, las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas.

4. Suficiencia de la descripción

El examinador señala que la descripción no divulgaría 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 todos los posibles vectores recombinantes al alcance de las reivindicaciones porque considera que únicamente se evidencian ciertos vectores AAV recombinantes que contienen un promotor MeCP2 de ratón.

Al respecto, se hace notar que, si bien el solicitante no comparte opinión del examinador, únicamente con el propósito de darle continuidad al trámite de la solicitud, las reivindicaciones han sido drásticamente limitadas definiendo la presencia de una región codificante que codifica el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) en los ácidos nucleicos reclamados, tal como se divulga en la página 12, líneas 16 a 19 de la descripción y en la Figura 1.

Por otra parte, como se manifestó en la respuesta anterior, se hace notar que los ácidos nucleicos reivindicados no se caracterizan por la presencia de secuencias específicas (p. ej., miR-132), sino por la disposición específica de los elementos que conforman los ácidos nucleicos reivindicados, lo que sorprendentemente da como resultado ácidos nucleicos que codifican MeCP2, BDNF y que tienen propiedades deseadas (p. ej., mayor expresión de MeCP2).

En consecuencia, contrario a lo afirmado por el señor examinador, la descripción sí divulga la invención reivindicada de manera suficientemente clara y completa para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla, cumpliendo así con el requerimientos del Artículo 28 de la Decisión 486.

5. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico la falta de novedad de las antiguas reivindicación 1 a la luz de las enseñanzas descritas en el documento de 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) (énfasis añadido).

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.

En este sentido, se desea resaltar que, con el fin de avanzar en el estudio de la presente solicitud, la antigua reivindicación 1 fue eliminada del capítulo reivindicatorio, sin que ello implique que se acepte la objeción con respecto a su novedad. De este modo, el nuevo capítulo reivindicatorio está conformado únicamente por reivindicaciones que fueron reconocidas como novedosas en el Oficio 10224 que aquí se responde.

Así, dado que el documento D2 no divulga de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en las reivindicaciones independientes de la presente solicitud, es posible manifestar que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

6. Nivel inventivo

El examinador señala en su concepto técnico que las reivindicaciones 2 a 22 carecerían de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas descritas en el documento de 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**), en combinación con las enseñanzas del documento de Xie J. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* titulado "MicroRNA-regulated, Systemically Delivered rAAV9: A Step Closer to CNS-restricted Transgene Expression".

El examinador indica que la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 2 y el casete de expresión de **D2** consiste en que en que la región no codificante 3' comprende un sitio de unión a miARN no endógeno.

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 la materia reclamada con los vectores evaluados en la solicitud.

Al respecto, se hace notar que, a pesar de que el solicitante no comparte la opinión del examinador, ha decidido limitar la materia reclamada señalando que el ácido nucleico recombinante comprende una región codificante que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Ninguna de las referencias citadas (D2 o D3) divulga o sugiere un ácido nucleico recombinante como se indica en las reivindicaciones modificadas, pues no se describe o sugiere un ácido nucleico recombinante que comprenda una región codificante que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

Por lo tanto, teniendo en cuenta que D2 y D3, ya sean solos o en combinación, no proporcionan indicaciones claras que conduzcan efectivamente a la persona normalmente versada en la materia a la invención como se reivindica, pues no contienen ninguna enseñanza relacionada con la inclusión de una región codificante que codifica el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), es evidente que el objeto reivindicado no puede considerarse obvio y, por lo tanto, cumple con los requisitos de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000.

En consecuencia, es posible afirmar que la invención de la presente solicitud, tal como se encuentra reivindicada en el nuevo pliego reivindicatorio, no solo es nueva sino que implica nivel inventivo, cumpliendo así con los requisitos de los Artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.

7. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, me permito aclarar que no se adjunta recibo de pago por reivindicaciones adicionales, toda vez que el actual pliego reivindicatorio contiene un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente.

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.

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.

Por tanto, atentamente me permito solicitar a ese Despacho otorgar el privilegio de patente solicitado a la solicitud en estudio, toda vez que cumple a cabalidad con los requerimientos de la Decisión 486 de 2000.

Asimismo, respetuosamente solicito 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

- Nuevo capítulo reivindicatorio que incluye dieciocho (18) reivindicaciones.
- 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 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, una región codificante que codifica el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), y una región no codificante 3' que comprende dos sitios de unión a miARN no endógeno, en donde ellos dos sitios 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).

2. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1, en donde la región de codificación codifica la isoforma e1 de MeCP2.

3. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 1 o 2, en donde el MeCP2 humano comprende la secuencia definida en la SEQ ID NO: 1.

4. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 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),

5. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la región no codificante 3' comprende dos o tres sitios de unión a miR-132 (SEQ ID NO: 6).

6. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 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).

7. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, 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.

8. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende un promotor.

9. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 8, en donde el promotor es un promotor de MeCP2 de ratón.

10. El ácido nucleico recombinante de la reivindicación 9, en donde el promotor de MeCP2 de ratón comprende la secuencia definida en la SEQ ID NO: 3.

11. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el ácido nucleico recombinante se ubica en un plásmido.

12. El ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde los ITRs se seleccionan de ITRs de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, o AAV6.

13. Un vector viral que comprende el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, 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.

14. Un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende:
una cápside que alberga el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

15. El rAAV de la reivindicación 14, en donde el ácido nucleico comprende un ITR seleccionado de entre un ITR de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, o AAV6.

16. El rAAV de la reivindicación 14 o 15, en donde la proteína de cápside tiene un serotipo seleccionado del grupo que consiste en 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.

17. El rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde la proteína de cápside comprende o consiste en una secuencia definida en la SEQ ID NO: 14 o 15 (AAV-PHP.B o AAV9).

18. Una composición que comprende el ácido nucleico recombinante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o el vector viral de la reivindicación 13, o el rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2019/0014840
Recibo: 22-104253
Fecha: 10/11/2022

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 751362
CUS: 1751234871

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