

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. NC2021/0000914

Solicitud de Patente de Invención titulada: “VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (rAAV) QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA CON ACTIVIDAD DE CALPAÍNA 3 (CAPN3)”

Solicitante: RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL.

Nuestra Ref.: P2020/000262

RESPUESTA AL OFICIO NO. 6731 NOTIFICADO EL 24 DE ABRIL DE 2023

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio modificado voluntariamente el 14 de septiembre de 2021. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado se introdujeron los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 10, 12 a 15 y 17;
- la Reivindicación 1 se limitó para reclamar un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1;
- se incluyó la nueva Reivindicación 4 que se refiere a la proteína de la cápside del rAAV reclamado, lo cual encuentra sustento en las páginas 5 y 12 del Capítulo Descriptivo;
- se ajustaron la numeración y las dependencias a lo largo del Capítulo Reivindicatorio.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original. Por el contrario, éstas corresponden a una drástica limitación de la materia originalmente reclamada.

2. a- El Despacho señala que el título de la invención no se relaciona con el objeto de la misma, por lo cual sugiere modificarlo por:

*“VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (rAAV) QUE CODIFICA UNA
PROTEÍNA CON ACTIVIDAD DE CALPAÍNA 3 (CAPN3)”*

b. Al respecto, me permito señalar que se ha modificado el título aceptando la gentil sugerencia del Despacho, por lo que esta objeción se considera superada.

3. a- El Despacho señala que las Reivindicaciones 12 a 17 se refieren a una composición para el tratamiento de la distrofia muscular, es decir, corresponden a métodos de tratamiento no patentables.

. b- En respuesta a la anterior objeción, me permito señalar que las Reivindicaciones 12 a 17 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, por lo que considero superada esta objeción.

4. a- El Despacho eleva las siguientes objeciones sobre el Capítulo Reivindicatorio:

- las Reivindicaciones 1 y 10 no son claras ya que no definen el virus adenoasociado recombinante rh.74 por todas sus características técnicas, es decir, las secuencias de ácido nucleico (con la respectiva SEQ ID NO) que caracteriza el polinucleótido que comprende la primera repetición terminal invertida (ITR) de AAV, el promotor específico de músculo (MCK, tMCK o MHCK7), una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína con actividad de CAPN3 y una segunda ITR de AAV;
- las Reivindicaciones 2 y 3 carecen de claridad y sustento en el Capítulo Descriptivo porque se refieren a secuencias de nucleótidos con porcentajes de identidad particulares, pero el Capítulo Descriptivo no menciona que se hayan hecho sustituciones, inserciones o deleciones de nucleótidos que justifique el

reclamar moléculas con 90% a 99% de identidad con respecto a la SEQ ID NO: 1, lo que abarca un número indefinido de posibilidades que no fueron exploradas en la solicitud;

- las Reivindicaciones 2, 3 y 6 no son claras porque contienen las expresiones “*al menos*” y “*uno o más*”, las cuales son imprecisas y no permiten limitar la materia reclamada;
- las Reivindicaciones 1 y 10 no son concisas porque ambas son reivindicaciones independientes que reclaman un reclaman un virus adenoasociado recombinante rh.74 (rAAVrh.74).

Adicionalmente, el Despacho señala que el Capítulo Descriptivo no describe completamente la invención para que cualquier persona medianamente versada en la materia pueda reproducirla, porque no presenta evidencia de un virus adenoasociado recombinante rh.74 (rAAVrh.74) que comprenda “cualquier” promotor asociado con una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína con actividad de CAPN3 y solo se dirige a la generación de un vector AAVrh74.tMCK.CAPN 3, que comprende un gen *CAPN3* bajo un promotor tMCK. El ADN incluye el marco de lectura abierto de ratón CAPN3 (NM_007601.3) entre dos sitios de restricción Not1, el cual está insertado en un plásmido de producción de AAV. Dicho vector demostró eficacia en pruebas de biopotencia *in vivo* después de la administración sistémica a ratones CAPN3-KO.

b- i) En respuesta a las anteriores objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal y como mencioné en el primer punto de este memorial.

En particular, y con el único propósito de facilitar el trámite de la presente solicitud, se eliminaron las Reivindicaciones 2 a 10, 12 a 15 y 17, y la Reivindicación 1 se limitó a un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1. Por lo tanto, considero completamente superadas las objeciones relacionadas con las modificaciones mencionadas.

Al respecto es relevante mencionar que la limitación a la Reivindicación 1 se hace considerando lo descrito en el Capítulo Descriptivo, el cual menciona que la secuencia de AAVrh.74.tMCK.CAPN3 se establece en la SEQ ID NO: 1, en la que una ITR AAV2 abarca los nucleótidos 1-128, el promotor tMCK abarca los nucleótidos 165-884, un intrón quimérico abarca los nucleótidos 937-1069, una secuencia Kozak abarca los nucleótidos 1101-1106, el polinucleótido *CAPN3* abarca los nucleótidos 1107-3572, una señal de poli A

abarca los nucleótidos 3581- 3780 y una segunda ITR AAV2 abarca los nucleótidos 3850-3977 (véase página 14 del Capítulo Descriptivo)

ii) Respecto a las objeciones relacionadas con una supuesta falta de suficiencia, y además de las limitaciones incluidas en las reivindicaciones, difiero respetuosamente de la opinión del Despacho, pues el Capítulo Descriptivo actual realmente revela un gen CAPN3 **humano** (hCAPN3) como parte de la construcción AAVrh74.tMCK.CAPN3 (véase, por ejemplo, la figura 2).

Además de acuerdo con el Manual Andino de Patentes (en adelante, MAP) “la invención puede considerarse suficientemente descrita si se aporta uno o más ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona versada en la materia técnica para que, aplicando sus conocimientos técnicos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no solo algunas modalidades particulares reivindicadas, sin que para ello requiera desplegar un esfuerzo inventivo. Sin embargo, **la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención o a cada alternativa reivindicada no será necesaria para encontrar una suficiencia de la descripción, siempre y cuando dichas especies se mencionen en esta**”¹.

Considerando lo anterior, la materia reclamada en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto corresponde al concepto inventivo desarrollado por los inventores, y no debería existir obligación alguna de limitar únicamente a los ejemplos específicos del Capítulo Descriptivo, pues esta medida reduciría injustamente el concepto inventivo a que el inventor tiene derecho. Adicionalmente, vale la pena mencionar que la función de los ejemplos en el Capítulo Descriptivo **es estrictamente ilustrativa** y de ninguna manera puede considerarse como el único alcance reivindicable posible. Por lo tanto, en el presente caso considero que la materia reclamada corresponde a una **generalización razonable** de los ejemplos presentados en la solicitud, y que por lo tanto es susceptible de ser reproducida por la persona medianamente versada en la materia a partir de la información contenida en el Capítulo Descriptivo y de sus conocimientos en el campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional excesiva.

Así, a la luz de las modificaciones y argumentos planteados anteriormente, considero que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto cumple con los requisitos de claridad y concisión establecidos en la Decisión 486, y a la luz del MAP y la Guía para Examen de

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI. Secretaría General de la Comunidad Andina, 2022. Sección 3.1.2.

Solicitudes de Patente de invención y Modelo de Utilidad (en adelante, Guía de la SIC), toda vez que la persona medianamente versada en la materia puede comprender de forma clara e inequívoca el alcance y los límites de la materia reclamada, así como reproducirla con base en la información contenida en el Capítulo Descriptivo y sus conocimientos del campo técnico, sin tener que recurrir a experimentación adicional exhaustiva.

5. a- El Despacho indica que la invención carece de nivel inventivo a la luz de las patentes US2016/0058890 (D1) y WO2017/180976 (D2).

En particular, D1 es arte previo más cercano a la Reivindicación 1, ya que divulga un sistema de expresión de AAV correspondientes a serotipos naturales (AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 y AAV9), variantes de los mismos o serotipos artificiales; en el que preferentemente dichos sistemas de expresión se insertan entre dos secuencias ITR del vector AAV. Además, los sistemas de expresión allí descritos comprenden una secuencia que codifica calpaína 3 puesta bajo el control de un promotor adecuado para músculos esqueléticos y/o tejido nervioso periférico pero que puede expresarse en otros tejidos, especialmente en otros músculos, y que puede seleccionarse del promotor de desmina, preferiblemente de secuencia SEQ ID NO: 11, el promotor de alfa-actina esquelética, el promotor de creatina quinasa muscular (MCK), el promotor sintético C5-12 y el promotor de sinapsina I (Syn) o el promotor CK6, entre otros.

De acuerdo con el Despacho, la diferencia entre la presente invención y D1 radica en el serotipo particular de AAV de cada vector, que en el presente caso corresponde al serotipo AAVrh.74. No obstante, dado que la Reivindicación 1 no incluye todas las características técnicas esenciales del virus AAV rh.74 recombinante reclamado, no es posible asociar un efecto técnico particular a la diferencia estructural mencionada.

Por lo tanto, el Despacho señala que el problema a resolver sería *¿Cómo modificar el vector de virus adenoasociado (rAAV) recombinante divulgado en D1 con el fin de obtener un rAAV alternativo?*

Sin embargo, D2 ya describe un vector de expresión rh.74 de AAV que comprende una primera secuencia ITR de AAV; un promotor específico de músculo tal como un promotor MCK o un promotor tMCK; una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de interés (en particular, β - sarcoglicano); y una segunda secuencia ITR de AAV, en la que dicho vector de expresión es útil para tratar la distrofia muscular en un sujeto humano.

Por lo tanto, la persona medianamente versada la materia estaría motivada para incluir el genoma rAAV rh.74 de D2 en el sistema de expresión de D1 que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica CAPN3 y un promotor específico de músculo, llegando así obviamente al objeto de la Reivindicación 1, por lo tanto, se considera obvia y carece de nivel inventivo.

El Despacho agrega que D1 también menciona una composición que comprende un sistema de expresión caracterizado por una secuencia de nucleótidos que codifica la calpaína 3 puesta bajo el control de un promotor apto para músculos esqueléticos y/o tejidos nerviosos periféricos un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente adaptado para administración sistémica, por ejemplo, administración intravenosa. Por lo tanto, las Reivindicaciones 2 a 11 no mencionan ninguna característica que junto con las características de la Reivindicación 1, aporte nivel inventivo, por lo tanto, también se considera que carecen de nivel inventivo.

b- En respuesta a esta objeción, vale la pena primero señalar nuevamente que la nueva Reivindicación 1 reclama un un rAAV que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 1, y dicha secuencia no se divulga ni sugiere en los documentos citados por el Despacho.

De hecho, D1 revela que la administración del vector rAAV-desm-CAPN3 allá desarrollado resultó en cardiotoxicidad. En la presente solicitud se reconoce esta cardiotoxicidad y al respecto en el Capítulo Descriptivo, se establece:

“Estudios previos mostraron que la expresión de CAPN3 impulsada por el promotor de desmina daba como resultado cardiotoxicidad. En estudios de seguimiento, la expresión selectiva del músculo esquelético del gen eliminó los defectos cardíacos. Los genomas de AAV descritos en la presente descripción comprenden un promotor específico del músculo, tMCK para restringir la expresión de CAPN3 al músculo esquelético y no mostraron toxicidad cardíaca después de la administración sistémica del virus a 6E12 vg (el doble de la dosis inicial alta propuesta) 4 semanas después de la inyección del gen” (Véase, pág. 12 del Capítulo Descriptivo).

Así, aunque D1 intenta reducir la cardiotoxicidad al incluir la expresión de al menos un microARN, las enseñanzas en D1 se centran en una terapia génica combinada que administra i) AAV2/9-desm-CAPN3, que es un vector híbrido de AAV2/9 que comprende

CAPN3 y el promotor de desmina (promotor adecuado para músculos esqueléticos y/o tejido nervioso periférico) y ii) un AAV que comprende al menos un microARN (miARN) que se expresa o está presente en el tejido no diana (p. ej., tejido cardíaco) y preferiblemente no presente en el tejido diana (p. ej., músculo esquelético). Por lo tanto, D1 no enseña un AAV que exprese solo CAPN3 bajo el control del promotor tMCK. De hecho, la inclusión de la administración del miARN para reducir la cardiotoxicidad evitando la expresión o disminuyendo el nivel de expresión en el tejido no diana (p. ej., tejido cardíaco).

Además, D1 enseña un vector que comprende la secuencia dirigida a miARN (por ejemplo, miARN-208a) como un método para reducir la cardiotoxicidad de un AAV2/9 que expresa el gen CAPN3 solo. Dicha secuencia de diana de miARN de D1 es capaz de prevenir la expresión o reducir el nivel de expresión de la proteína en tejidos no diana (es decir, tejido cardíaco). De hecho, D1 afirma explícitamente, en lo pertinente, “*se ha demostrado en el marco de la invención que el uso de esta secuencia diana [miARN]. . . en relación a . . . calpain3, permite solucionar el problema de su toxicidad cardiaca*” (Véase el párrafo [0115]. Mi traducción).

Para ilustrar mejor este punto, llamo la atención del Despacho sobre la figura 1B de D1 que muestra el casete de expresión que contiene 1, 2 o 4 secuencias diana para miRNA-208a en el extremo 3' del casete. Dicha secuencia dirigida a miARN es la característica relevante de D1 para intentar reducir la toxicidad cardiaca, una característica que se distingue claramente de la de la presente solicitud. D1 no sugiere administrar un vector AAVrh.74 que comprende el gen CAPN3, ni tampoco sugiere usar el promotor tMCK.

Por todo lo anterior y contrario a la conclusión del Despacho, D1 no sugiere la administración de un solo vector AAVrh.74 como el de la presente solicitud, D1 en realidad se aleja de la administración de un solo vector de terapia génica que no se dirige a la unión de miARN, pues D1 enseña la administración de una combinación de rAAV o un vector que comprende una secuencia dirigida a miARN para reducir la cardiotoxicidad de la terapia contemplada.

Adicionalmente, respecto a los efectos técnicos inesperados, a diferencia de la opinión del Despacho, considero que la presente solicitud sí incluye resultados inesperados en los que el tejido cardíaco no muestra cardiotoxicidad. Como se discutió anteriormente, D1 enseña que el rAAV que expresa CAPN3 da como resultado cardiotoxicidad. En particular, la Tabla 2 de D1 demuestra que múltiples dosis de AAV9, AAV8 y AAV1 administradas por vía intravenosa dieron como resultado fibrosis en el corazón después de 35 días. Además, la

figura 5C de D1 demuestra que la inyección con AAV2/9-desm-CAPN3 dio como resultado un nivel de fibrosis cardíaca que fue 15 veces mayor que el nivel endógeno de fibrosis en el tejido cardíaco, 35 días después de la administración (Véase párrafo [0233] de D1).

Por el contrario, el Ejemplo 11 de la presente solicitud describe la evaluación de la toxicidad cardíaca tras la inyección sistémica de un vector. En este estudio, a los ratones con CAPN3 inactivados se les administró sistémicamente el vector AAVrh7.4.tMCK.hCAPN3 a 3E12 vg o 6E12 vg a través de la vena de la cola. Cuatro semanas después de la inyección, se sacrificaron los ratones y se examinó el tejido del corazón. Como se ilustra en la Figura 9, no se encontró inflamación, necrosis o regeneración en las secciones de tejido cardíaco, lo que indica que no se observaron efectos tóxicos en el músculo cardíaco a partir de la administración sistémica del vector AAVrh7.4.tMCK.hCAPN3 reclamado en dos dosis diferentes a las 4 semanas después de la inyección. (Véase ejemplos 11 y 12). Estos resultados son inesperados porque D1 enseña que varios vectores AAV en varias dosis inducen fibrosis del tejido cardíaco. Los datos de la presente solicitud no incluyen la administración de un vector que exprese miARN ni los vectores incluyen una secuencia dirigida a miARN como se requiere en D1.

Ahora bien, con respecto a D2, difiero de la conclusión del Despacho, toda vez que D2 no subsana los defectos de D1. Como se discutió anteriormente, D1 enseña que estudios previos mostraron un efecto beneficioso y no tóxico de construcciones de tipo AAV que portan el gen de calpaína 3 (CAPN3) bajo el control de promotores específicos de músculo después de la administración intramuscular o local, pero tales experimentos mostraron que la construcción descrita allí mostró toxicidad cardíaca (p. ej., fibrosis cardíaca) después de la administración sistémica (véase el párrafo [0217] de D1). Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada para incluir un promotor específico de músculo, como el promotor tMCK de D2, en la construcción de D1 que comprende el gen de la calpaína 3 (CAPN3) **porque la construcción descrita en D1, como se discutió anteriormente, es tóxica** (por ejemplo, causa fibrosis cardíaca) en el músculo cardíaco después de la administración sistémica. De hecho, D1 en combinación con D2 realmente se aparta de la presente invención reivindicada.

Además, sorprendentemente y contrario a lo que esperaría la persona medianamente versada en la materia con base en las enseñanzas de D1 y D2, la presente invención demuestra que la administración intravenosa (sistémica) del vector rAAV reclamado en una dosis alta (p. ej., una dosis de 6E12 vg) a ratones CAP3N KO no solo restaura la expresión del gen de la calpaína 3 a niveles normalizados en comparación con los ratones de tipo salvaje (Figura 3B

de la solicitud), sino que tampoco generó ningún signo histopatológico (p. ej. , fibrosis) en tejido cardíaco, al respecto en el Capítulo Descriptivo, en la página 31, al referirse al ejemplo 10, menciona: “*No hubo evidencia histopatológica de toxicidad cardíaca después de la inyección sistémica del vector AAVrh7.4.tMCK.hCAPN3 a las 4 semanas en ninguna de las cohortes*”.

Considerando lo anterior, considero que ninguna de los documentos del arte previo citados por el Despacho proporciona enseñanzas suficientes independiente o combinados para llegar a la estructura específica del vector rAAV reclamado en la Reivindicación 1. Además, los resultados mencionados anteriormente demuestran la actividad del rAAV) que comprende la SEQ ID NO: 1 son completamente sorprendentes e impredecibles a la luz de las enseñanzas de D1 y/o D2.

Así las cosas, y en vista de los argumentos presentados anteriormente, me permito dirigir la atención al MAP, el cual establece que las invenciones en el campo de la química (biotecnología) tienen nivel inventivo cuando los compuestos (en este caso, la composición de compuestos activos reclamada) tienen **una estructura inesperada** (no derivable por la persona medianamente versada en la materia) o cuando presentan **un efecto técnico inesperado o mejorado impredecible del arte previo**². De manera similar, la Guía de la SIC indica que, para que una invención no resulte inventiva, “*el conjunto de enseñanzas del estado de la técnica llevaría (a la persona medianamente versada en la materia) de forma inmediata a la solución propuesta por la solicitud. Si se requiere de pasos adicionales o de corroboración o de superar obstáculos revelados por las propias enseñanzas entonces el estado de la técnica no revela la solución al problema*”³ (énfasis fuera del texto).

Adicionalmente, es relevante mencionar que el análisis de nivel inventivo debe ser basado en si la presente invención es obviamente derivada de dicho arte previo, lo cual, como se explicó anteriormente no aplica para el presente caso. Siendo lo anterior, el estándar legal que define el nivel inventivo para las solicitudes de patentes, consignado en el Artículo 18 de la Decisión 486. En otras palabras, el Artículo 18 determina que el nivel inventivo debe ser reconocido si la invención no es evidentemente derivada del arte previo citado, no si se trata de una **“versión mejorada”**. De hecho, el MAP establece que el trabajo del Examinador es determinar si la invención reivindicada es evidente o no a partir de las enseñanzas del

² Comunidad Andina de Naciones – Manual Andino de Patentes. 2022. Sección 11.11.1.

³ Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad. Sección 2.13.2.

estado de la técnica⁴, lo cual no ha ocurrido en este caso, ya que el Despacho no ha señalado como la persona medianamente versada en la materia guiado solamente por las enseñanzas de D1 y/o D2 habría desarrollado un anticuerpo biespecífico que se une específicamente a GUCY2c y CD3 definido como se reivindica en esta solicitud.

En el presente caso, una persona medianamente versada en la materia guiada solamente por las enseñanzas de D1 y/o D2, no habría llegado de manera obvia y evidente al rAAV que comprende la SEQ ID NO: 1 de la Reivindicación 1 con una expectativa razonable de su efecto técnico, es decir, restaurar la expresión del gen de la calpaína 3 a niveles normalizados sin generar ningún signo histopatológico. Por lo tanto, dicha persona partiendo solamente por D1 y D2 y conforme a los lineamientos de la SIC, se vería obligada a desarrollar experimentación adicional para resolver el problema técnico de la presente invención.

En vista de lo anterior, de las diferencias entre el arte previo citado y el rAAV que comprende la SEQ ID NO: 1 reclamado en la Reivindicación 1, así como los datos que evidencian su actividad, es claro que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo.

6. Finalmente, si el Despacho lo considera necesario, solicito amablemente proceda a realizar un examen de fondo adicional, para lo cual adjunto el comprobante de pago de la tasa de examen correspondiente. De otra forma, considero que la presente solicitud cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486 y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado;
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.
- Recibo de pago correspondiente a examen adicional.

⁴Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia. 2014. Guía para Examen de solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Sección 11.1