

P- 2020/50309

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0016718**

Solicitud de patente a nombre de **UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INCORPORATED**

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 FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INCORPORATED, domiciliada en Florida, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **10624** notificado electrónicamente el 26 de junio de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Título

El examinador afirma que el título de la invención "TERAPIA GÉNICA CARDÍACA CON AAV PARA CARDIOMIOPATÍA" no se relaciona con el objeto de la presente solicitud.

Para superar la objeción, el título propuesto por el solicitante es: "POLIPÉPTIDOS VARIANTES DEL ANTÍGENO 3 ASOCIADO A LA FUNCIÓN DE LINFOCITOS (LFA3) Y POLIPÉPTIDOS DE FUSIÓN LFA3-FC QUE SE UNEN A CD2".

2. 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 a este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de trece (13) reivindicaciones, el cual reemplaza completamente el documento presentado el 31 de diciembre del 2020. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de eliminar la referencia a la administración de dos o más transgenes al corazón de un sujeto. Además, se incluyeron las características de la antigua reivindicación 3. Las modificaciones realizadas encuentran soporte en la descripción como fue presentada, particularmente en la página 10.
- 1.2 Se modificó la redacción de la reivindicación 1, antigua reivindicación 24 (nueva 12) y antigua reivindicación 25 (nueva 13), para especificar que los transgenes "codifican" la proteína de la familia S100 en lugar de "comprender" dicha proteína.
- 1.3 Se modificó la reivindicación 2 para incluir las variantes que poseen el 90% de identidad con la proteína de la familia S100 de acuerdo con el alcance de la presente solicitud. Dicha modificación se sustenta en el segundo párrafo de la página 10 de la descripción.
- 1.4 Se eliminaron las reivindicaciones 3, 13 a 23 y se ajustó la numeración y la dependencia de las reivindicaciones remanentes.

Estas modificaciones no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud, ya que se encuentran sustentadas tanto en la descripción como en el listado de secuencias, y 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.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificación a la solicitud, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

Ahora, en relación con el número de reivindicaciones, atentamente me permito resaltar que junto a la presente respuesta no se realiza el pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, dado que el nuevo capítulo reivindicatorio cuenta con un menor número de cláusulas que el presentado y estudiado anteriormente por su despacho.

4. Excepciones de patentabilidad

El examinador señala que las antiguas reivindicaciones 13 a 23 no serían patentables porque hacen referencia a métodos de tratamiento, lo cual corresponde a materia considerada exceptuada de patentabilidad de acuerdo con lo establecido en el Art. 20 literal (d) de la Decisión 486.

En relación con lo anterior, me permito resaltar que las reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. Por lo tanto, la objeción al respecto ha sido superada.

5. Claridad y concisión de las 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:

- 5.1** El examinador alega que la reivindicación 1 carece de claridad debido a que la frase “para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto” hace alusión a materia no patentable.

En este sentido, el solicitante manifiesta no estar de acuerdo. Sin embargo, únicamente con el interés de dar continuidad al proceso, el solicitante ha eliminado la frase que hace referencia a materia no patentable.

5.2 El examinador también menciona que la reivindicación 1 se caracteriza de manera muy general ya que no menciona cuál es la primera secuencia de repetición terminal invertida (ITR) del AAV, ni el promotor, ni la segunda secuencia de repetición terminal invertida, por lo que se sugiere indicar cuáles son cada uno de estos elementos según lo que se apoya en la especificación. En consecuencia, el examinador considera que la reivindicación 1 no incluye todas las características técnicas esenciales de la invención para delimitar adecuadamente su alcance.

En este sentido el solicitante desea manifestar su desacuerdo. Esto debido a que las secuencias ITR y las secuencias promotoras proporcionadas en la descripción ejemplifican la clase de secuencias que podrían proporcionar el efecto beneficioso de la invención actualmente reivindicada (por ejemplo, como lo establece el párrafo 3 de la página 4), no obstante, no son las únicas que pueden emplearse y no deberían considerarse como una limitación a la materia reclamada. De hecho, la característica que define la materia reclamada es la combinación de un miembro de la familia S100 y transgenes cARC en un vector rAAV, que es un punto importante de novedad e inventiva con respecto a la materia actualmente reivindicada.

Teniendo esto en cuenta, el solicitante considera que no resulta necesaria para la comprensión del alcance de la materia reclamada recitar ITR específicas o secuencias promotoras, pues son elementos plenamente conocidos en el arte previo.

5.3 Así mismo el examinador menciona que la referencia a “dos o más” transgenes en la reivindicación 1 no es clara y no está sustentada en la descripción, ya que el alcance se limita a únicamente dos transgenes.

El solicitante se encuentra en desacuerdo. En primer lugar, se hace notar que la divulgación de la presente solicitud contempla la inclusión de más de dos transgenes,

lo cual se evidencia en el hecho de que la referencia a dos o más transgenes se menciona en varias partes de la descripción (segundo párrafo página 3, tercer párrafo de la página 9, entre otras) y cuyo contexto brinda un soporte adecuado para su comprensión. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que, de acuerdo con los lineamientos aplicables al estudio de solicitudes establecidos en la Guía de examen de la superintendencia de Industria y Comercio, la materia reclamada no debe limitarse solo a ejemplos puntuales, sino que debe reflejar una generalización razonable de los mismos. Es por ello que, a pesar de que se mencionen dos transgenes en los ejemplos que inician en la página 30 de la descripción, esto no implica que la invención deba limitarse a dicha cantidad.

Además, el solicitante desea resaltar que la persona normalmente versada en la materia estaría en completa capacidad de reproducir la invención incluyendo más de dos genes, empleando los métodos conocidos en el estado de la técnica.

5.4 Por otra parte, el examinador menciona que hay incoherencias en las reivindicaciones 1, 24 y 25, teniendo en cuenta que la expresión "en el que los dos o más transgenes comprenden una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico", no es coherente ya que la palabra comprender significa que el inhibidor y la proteína están incluidos en el transgén. Sin embargo, el transgén no los comprende, sino que los codifica.

Al respecto, el solicitante se encuentra en desacuerdo con dicha objeción, sin embargo, con el fin de dar continuidad a la presente solicitud se modificó la reivindicación 1 y las antiguas reivindicaciones 24 y 25 (nuevas 12 y 13) de acuerdo con la amable sugerencia del examinador.

5.5 Adicionalmente, el examinador objetó las reivindicaciones 2 y 3 debido a que ambas hacen referencia a "variantes" de las proteínas S100A1 y ARC. Sin embargo, estas variantes no se divulgan, incluidas sus características técnicas esenciales.

En este sentido, el solicitante manifiesta su desacuerdo frente a lo mencionado por el examinador, sin embargo, con el fin de dar continuidad al proceso se modificaron las reivindicaciones para recitar los genes miembros de la familia cARC y S100 con una identidad de secuencia del 90% con cARC y cS100A1. De ese modo, las reivindicaciones modificadas establecen el alcance de las reivindicaciones de manera adecuada.

5.6 Finalmente, el examinador considera que las reivindicaciones 2 a 4, 8 y 11 mencionan características técnicas esenciales que el examinador considera que deberían ser incluidas en la reivindicación 1.

En este sentido, el solicitante agradece la sugerencia del examinador, sin embargo, prefiere abstenerse de realizar dicha modificación. Esto debido a que considera que hacerlo no permitiría representar el alcance de la invención reivindicada. Además, como se argumentó anteriormente, las secuencias específicas del ITR y los promotores no son esenciales para la invención reivindicada. Por lo tanto, se decidió incluir la caracterización únicamente de la reivindicación 3.

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.

6. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes 2 a 12, 24 y 25 carecerían de nivel inventivo en vista de las enseñanzas del documento D1 (Pleger, S. T., et al. Science translational medicine, "Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model.") y D2 (Chatterjee, S., et al. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, "Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain").

Con respecto a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que "se

considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora, es importante notar que el examinador reconoció que la principal diferencia entre el vector presentado en la reivindicación 1 y el divulgado en D1, consiste en la presencia de un transgén de un inhibidor apoptótico.

Sin embargo, se considera que tal diferencia no está asociada a un efecto técnico, ya que un vector de AAV para administrar un transgén en el corazón de un sujeto con falla cardíaca que permitiera rescatar la función contráctil cardíaca al restaurar el retículo sarcoplásmico en corazones con fallas agudas y crónicas, normalizando el ciclo del Ca^{2+} de los cardiomiocitos, el manejo del calcio del retículo sarcoplásmico y la homeostasis energética ya había sido previsto en el documento D1.

Además, el examinador menciona que el documento D2 ya divulgaba la inclusión de un transgén de un inhibidor apoptótico en un vector de AAV. Por lo tanto, el examinador considera que la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el transgén de inhibidor de apoptosis ARC de D2 en el vector de D1, haciendo que la materia reclamada fuese obvia.

En este sentido el solicitante no está de acuerdo, y quisiera aclarar que una persona versada en la materia no habría tenido una expectativa razonable de éxito al incluir dos transgenes grandes en un solo vector rAAV en el momento de la presentación de esta solicitud. De hecho, dicha persona entendería en el momento de la presentación que los vectores rAAV tienen una capacidad de tamaño limitada para el ADN exógeno (una

"capacidad de empaquetamiento") de aproximadamente 4,7 kilobases entre las secuencias ITR. (Véase Flotte, Respir. Res. 2000, 116-18, en Abstract y 2¹)

De ahí que es posible afirmar que cuando se incorporan múltiples transgenes en un vector rAAV, hay poca capacidad disponible para componentes regulatorios adicionales, incluido un promotor, un sitio de entrada de ribosomas interno (IRES) y una secuencia de poliadenilación (pA) (consulte la solicitud presentada en la Fig. 1), como se reclama.

Por ende, la persona versada en la materia habría sido consciente de que, cuanto mayor sea el tamaño de la secuencia de ADN exógeno destinada a la entrega (es decir, a medida que este tamaño se acerca al límite de 4,7 kb), mayor será la probabilidad de un embalaje AAV deficiente. Un embalaje deficiente durante la fabricación de AAV no es compatible con el desarrollo de una terapia génica clínica para la miocardiopatía, como se reclama. En consecuencia, en vista de la limitada capacidad de empaquetamiento de los vectores rAAV, no habría sido razonablemente predecible lograr la incorporación y expresión exitosa de dos o más transgenes implicados en el tratamiento de la miocardiopatía. En vista de lo anterior, una persona versada en la materia no habría buscado poner ambos genes en un solo vector en vista de la ausencia de cualquier enseñanza para modificar el arte citado para poner dos genes en un solo vector rAAV.

Además, como se explica más adelante, D1 y D2 no se relacionan con el mismo vector, por lo que la persona normalmente versada no vería D2 como motivación para modificar el vector de D1.

Específicamente, no hay ninguna divulgación en D1 o D2 que guíe a la persona versada en la materia hacia un vector rAAV capaz de entregar un transgén cARC simultáneamente con un transgén S100 en una sola construcción. En particular, D2 no contiene ninguna enseñanza que proporcione una razón para modificar el transgén S100A de D1 para incluir un segundo transgén en lugar de entregar estos transgenes utilizando dos vectores. En contraste, los inventores han demostrado con éxito la

¹ <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/rr6>

incorporación y entrega a los corazones de sujetos caninos de un vector rAAV que contiene i) dos o más transgenes (incluido el transgén cARC), ii) un promotor vinculado operativamente a los dos o más transgenes, y iii) una señal pA. (Véase id. en 25-29 (Ejemplos 2-4).) En particular, la solicitud muestra que la administración del vector reclamado a dos sujetos de perros con deficiencia de distrofina resultó en una expresión cardíaca robusta de los transgenes durante al menos 7-12 meses que protegió a los perros del daño muscular y la muerte. (Id. en 28, Figs. 7 y 8 (Ejemplo 3)) De hecho, un análisis de Western blot de tejidos cardíacos después de la administración del vector reclamado a ratones deficientes de distrofina confirmó que la expresión de las proteínas S100A1 y ARC estaba sustancialmente elevada en relación con los controles con inyección simulada, lo que demuestra que la invención reivindicada había superado con éxito las limitaciones de empaquetamiento de los vectores rAAV transgénicos duales, como se describió anteriormente. (Id. en 27-28, párrafo puente, y Fig. 5.)

Además, la persona normalmente versada en la materia no habría recurrido a D2 para modificar la divulgación de D1 a fin de llegar a las presentes reivindicaciones. D2 se dirige a un vector adenoviral deficiente en replicación (ver D2 en 1463), en lugar de un vector rAAV. Los vectores adenovirales y los vectores rAAV no son sustituibles entre sí. De hecho, cada tipo de vector tiene un conjunto único de propiedades que lo hacen útil en ciertas aplicaciones de terapia génica, pero no en otras. Por ejemplo, estos vectores difieren en la capacidad de empaquetamiento, el inicio de la expresión génica, el nivel de expresión de proteínas y, lo que es más importante, la duración de la expresión génica. Por consiguiente, la persona normalmente versada habría entendido que los vectores adenovirales eran capaces de proporcionar una expresión transitoria en el orden de una semana. De acuerdo con este entendimiento, los autores de D2 afirman que necesitaban "determinar si [un] efecto protector de ARC todavía estaría presente" después de 6 semanas después de la entrega del vector (id. en 1468). Por el contrario, la persona normalmente versada no habría esperado que los vectores adenovirales pudieran haber proporcionado una expresión estable de transgenes durante un período tan largo como la duración de 7-12 meses informada en la solicitud, como se discutió anteriormente.

Además, tenga en cuenta que después de modificar el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones han permitido delimitar adecuadamente el alcance de los vectores. Por ende, se relacionan más directa con el efecto técnico demostrado en la solicitud.

En este sentido, la presente invención tal como se define en las reivindicaciones 1 a 13, tiene diferencias con el estado de la técnica e implica un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo que debe considerarse como novedosa e inventiva de acuerdo con lo establecido en el artículo 18 de la Decisión 486.

7. Conclusión

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

- i) El nuevo título de la solicitud es claro y se relaciona con el objeto reclamado, cumpliendo así con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000;
- ii) El nuevo pliego reivindicatorio se ajusta a las disposiciones del Artículo 34 de la Decisión 486/00;
- iii) La invención de la presente solicitud es clara y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, a la vez que se encuentra divulgada de manera suficientemente completa, cumpliendo así con los requerimientos de los Artículos 30 y 28 de la Decisión 486;
- iv) La invención de la presente solicitud no resulta obvia ni se derivada 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.

8. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.

Señora Directora,


CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV), CARACTERIZADO porque dicho vector comprende, de 5' a 3', en orden, una primera repetición terminal invertida (ITR) de un virus adenoasociado (AAV), dos o más transgenes y un promotor enlazado operativamente a los dos o más transgenes, una señal de poliadenilación y una segunda repetición terminal invertida (ITR) de AAV, en donde los dos o más transgenes codifican una proteína de la familia S100 y un inhibidor apoptótico, y en donde el inhibidor apoptótico es represor de apoptosis cardíaca con dominio de reclutamiento de caspasa (cARC) o una variante del mismo que tiene al menos un 90 % de identidad con la misma.

2. El vector de rAAV de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la proteína de la familia S100 es proteína A1 de unión a calcio S100 cardíaca (cS100A1) o una variante de la misma que tiene al menos 90% de identidad con la misma.

3. El vector de rAAV de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) está presente entre el transgén cS100A1 y el transgén cARC.

4. El vector de rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, CARACTERIZADO porque los transgenes tienen especificidad de especie.

5. El vector de rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADO porque el promotor es un promotor restringido al corazón.

6. El vector de rAAV de acuerdo con la reivindicación 5, CARACTERIZADO porque el promotor restringido al corazón es seleccionado del grupo de genes consistente en: gen de cadena pesada de α -miosina, gen de cadena pesada de 6-miosina, gen 2v de cadena liviana de miosina, gen 2a de cadena liviana de miosina, gen CARP, gen de α -actina cardíaca, gen de acetilcolina muscarínica m2 cardíaca, ANF, troponina C cardíaca, troponina I cardíaca, troponina T cardíaca (cTnT), gen de Ca-ATPasa del retículo sarcoplasmático cardíaco y α -actina esquelética, y un promotor cardíaco artificial derivado del gen MLC-2v.

7. El vector de rAAV de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, CARACTERIZADO porque el promotor restringido al corazón es cTnT.

8. Una partícula de rAAV, CARACTERIZADA porque comprende el vector de rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 encapsidado en una cápside de AAV.

9. La partícula de rAAV de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque la cápside de AAV comprende proteínas de la cápside derivadas de los serotipos AAV1, AAV2, AAV3, AAV6, AAV8 o AAV9.

10. La partícula de rAAV de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA porque la cápside de AAV comprende proteínas de la cápside derivadas del serotipo AAVrh.10.

11. Una composición, CARACTERIZADA porque comprende la partícula de rAAV de cualquiera de las reivindicaciones 8-10.

12. El vector de rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO porque el transgén que codifica una proteína de la familia S100 está ubicado 5' con respecto al transgén que comprende un inhibidor apoptótico.

13. El vector de rAAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADO porque el transgén que codifica un inhibidor apoptótico está ubicado 5' con respecto al transgén que comprende una proteína de la familia S100.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0016718
Recibo: 23-212343
Fecha: 21/09/2023

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 872864
CUS: 174519012

Patente PCT
TERAPIA GÉNICA CARDÍACA CON AAV PARA CARDIOMIOPATÍA

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	\$ 196,000	\$ 196,000
TOTAL					\$ 196,000