

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Señores

UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INCORPORATED

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “TERAPIA GÉNICA CARDÍACA CON AAV PARA CARDIOMIOPATÍA”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2019/036157

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de junio de 2019.

PRIORIDAD: US 62/682,772 8 de junio de 2018.

US 62/822,015 21 de marzo de 2019.

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

1. Modificaciones presentadas

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 21 de septiembre de 2023 bajo el número NC2020/0016718, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de vectores de virus adenoasociados recombinantes (rAAV) que permitan la administración de transgenes al corazón de un sujeto que padece de cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca progresiva con el fin de contrarrestar los efectos de la enfermedad en etapa terminal y la progresión de la misma.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea 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.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo N° NC2020/0016718 presentado el 21 de septiembre de 2023.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata deberá reflejar el objeto y el campo industrial con el cual se relaciona la misma y ser concordante con la materia descrita y las reivindicaciones de la solicitud. El nombre no podrá referirse a nombres personales, marcas de productos o nombres de fantasía.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0016718 el 21 de septiembre de 2023, se encuentra que el título de la solicitud no refleja el objeto divulgado en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el siguiente título: "VECTOR DE VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (RAAV) QUE COMPRENDE LOS TRANSGENES CS100A1 Y CARC".

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que,

La reivindicación 1 no es clara porque menciona *"en donde los dos o más transgenes codifican una proteína de la familia S100"*, pero no menciona cuál es la proteína de la familia S100 y en el capítulo descriptivo se menciona que la misma es la proteína S100A1. Se sugiere indicar que la proteína de la familia S100 es S100A1 en concordancia con lo divulgado en la descripción. Además, la reivindicación 1 no es clara porque menciona *"o una variante del mismo que tiene al menos un 90 % de identidad con la misma"*, pero no menciona la SEQ ID NO: contra la que se realiza la comparación, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y eliminar dicha expresión. Así mismo, se menciona *"dos o más transgenes"*, pero en el capítulo descriptivo se evidencia que solamente se incluyen dos transgenes, se sugiere realizar las aclaraciones respectivas y eliminar la expresión *"o más"*. La reivindicación 1 no es clara porque no reclama todas las características técnicas esenciales de la materia reclamada, se le recuerda al solicitante que la reivindicación independiente debe comprender todas las características técnicas esenciales de la invención.

La reivindicación 2 no es clara porque menciona *"o una variante de la misma que tiene al menos 90% de identidad con la misma"*, pero no menciona la SEQ ID NO: contra la que se realiza la comparación. Se sugiere realizar las aclaraciones pertinentes y eliminar dicha expresión.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de junio de 2018, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	Pleger, S. T., et al. <i>Science translational medicine</i> ,	“Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model.”	20 de julio de 2011
D2	Chatterjee, S., et al. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i>	“Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain”	Junio de 2003

D1¹ divulga un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante rAAV para administrar un transgén en el corazón de un sujeto, el cual comprende un cDNA del gen S100A1 bajo el control de un promotor de cardiomiocito específico (CMV-MLC) (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts).

D2² divulga un vector de ácido nucleico de un adenovirus el cual comprende el transgén ARC humano unido a un promotor de expresión constitutiva de citomegalovirus y a un gen que codifica para el reportero B- galactosidasa (Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (Radicado N° NC2020/0016718 el 21 de septiembre de 2023) se refiere a: “Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto, CARACTERIZADO porque (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV), CARACTERIZADO porque dicho vector comprende,	Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) para administrar un transgén en el corazón de un sujeto (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts).	Un vector de ácido nucleico de un adenovirus para administrar un transgén en el corazón de un sujeto (Pág. 1463, secciones - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery y Animal Surgery).

¹ Pleger, S. T., et al. (2011). Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model. *Science translational medicine*, 3(92), 92ra64. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4095769/>
²Chatterjee, S., et al. (2003). Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 125(6), 1461–1469. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12830068/>

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

de 5' a 3', en orden, una primera repetición terminal invertida (ITR) de un virus adenoasociado (AAV),	El vector es del serotipo AAV9 comprende un cDNA del gen S100A1 bajo el control de un promotor de cardiomiocito específico (CMV-MLC) (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts).	Donde el vector comprende un transgén que codifica para el inhibidor apoptótico ARC el cual está unido a un promotor constitutivamente activo de citomegalovirus y un gen que codifica el reportero B-galactosidasa para determinar la transfección del gen (Abstract; Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery).
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).	No menciona un inhibidor apoptótico	No menciona una proteína de la familia S100

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante rAAV para administrar un transgén en el corazón de un sujeto, el cual comprende un cDNA del gen S100A1 bajo el control de un promotor de cardiomiocito específico (CMV-MLC) (Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts). Donde el vector fue producido en alto título en células 293T con triple transfección, después de 48h, fue purificado por filtración y gradiente de iodixanol, y las partículas virales en una concentración de $1,5 \times 10^{13}$ fueron incluidas en una composición con 50 cc de solución salina y se inyecta en la vena cardíaca arterial de cerdos (Pág. 8, secciones - Animal procedures, echocardiography and catheter-based cardiac gene therapy y AAV9 vector production). De esta forma, la transferencia del gen S100A1 permitió rescatar la función contráctil cardíaca al restaurar el retículo sarcoplásmico en corazones con fallas agudas y crónicas en un modelo de cerdo doméstico con insuficiencia cardíaca inducida, mostrando a las 14 semanas de la administración del AAV9 con el transgén la restauración de los niveles de proteína cardíaca S100A1. Normalizando el ciclo del Ca^{2+} de los cardiomiocitos, el manejo del calcio del retículo sarcoplásmico y la homeostasis energética (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - RESULTS; Figs. 1 a 5).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el vector divulgado en D1, consiste en la presencia de un transgén de un inhibidor apoptótico.

No hay evidencia de que el incluir específicamente un transgén de un inhibidor apoptótico y una proteína de la familia S100 proporcione un vector con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que un vector de AAV para administrar un transgén S100A1 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 dicho documento (Abstract, Págs. 3 a 5, sección - RESULTS; Figs. 1 a 5). Además, la solicitud no ha explorado un vector de AAV que comprenda cualquier proteína de la familia S100, por lo cual no es posible asociar las pruebas técnicas de la descripción que se refieren a un vector que codifica la proteína S100A1 y cARC, con la amplitud de la materia reclamada.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector conocido en D1 con el fin de proporcionar otro vector alternativo?



Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Sin embargo, el incluir un transgén de un inhibidor apoptótico en un vector viral ya está divulgado en D2 que se refiere a un vector de ácido nucleico de un adenovirus el cual comprende el transgén ARC humano unido a un promotor de expresión constitutiva de citomegalovirus y a un gen que codifica para el reportero B- galactosidasa (Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery). Donde una composición que comprende $5,0 \times 10^{10}$ unidades formadoras de partículas virales del adenovirus y suspendidas en 10% de glicerol fueron administradas en conejos por inyección alrededor de la arteria circunfleja entre el surco auriculoventricular y el vértice del ventrículo izquierdo, lo que mostró que mantuvieron eyecciones más altas a las 4 y 6 semanas después del tratamiento, mayor preservación de la geometría del ventrículo izquierdo con menos dilatación y adelgazamiento de la pared ventricular, además mostrando reducción de la apoptosis en comparación con animales del modelo isquémico no tratados (Págs. 1464 a 1465, secciones - Improvement of LV Function After Adeno-ARC Treatment; Preservation of Ventricular Geometry y Demonstration of Apoptosis, Figs. 5 a 10).

En consecuencia, 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, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, está ampliamente reportado en la literatura que para la generación de los vectores de AAV recombinantes con fines de terapia génica, se eliminan los genes *rep* y *cap* del genoma nativo de AAV y se reemplazan con los elementos genéticos necesarios para la terapia génica. Estos elementos deben estar flanqueados por los ITR, los únicos elementos requeridos en *cis* del genoma AAV original, y esta estructura se conoce como transgén. De esta forma, para fines de producción de los vectores, los genes *rep* y *cap* se proporcionan en *trans* junto con secuencias "auxiliares" derivadas del genoma del adenovirus y el empaquetamiento del transgén en las cápsides ensambladas se produce desde el extremo 3' de la hebra positiva y negativa del transgén molde, que es ADN de doble hebra, y se espera que la población de AAV resultante esté formada por una mezcla de cápsidas al 50:50 que contiene la versión de cadena positiva o negativa del transgén. Así mismo, la expresión del transgén corriente abajo se ha reportado en menor proporción, si bien no hay elementos promotores designados incluidos en los diseños transgénicos corriente abajo, se cree que la expresión se inicia a partir del 5'ITR, que ha demostrado tener actividad promotora y con la señal de poliA incluida en el transgén corriente abajo, la transcripción iniciada desde el 5'ITR crearía formas de transcripción estables³.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 13 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al vector de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	Pleger, S. T., et al. <i>Science translational medicine</i> ,	1 a 13	Nivel inventivo
D2	Chatterjee, S., et al. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i>	1 a 13	Nivel inventivo

³ McClements, M. E., & MacLaren, R. E. (2017). Adeno-associated Virus (AAV) Dual Vector Strategies for Gene Therapy Encoding Large Transgenes. *The Yale journal of biology and medicine*, 90(4), 611–623. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733846/>

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respuesta a los argumentos por objeciones de excepción de patentabilidad

El solicitante argumenta que *“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”.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0016718 el 21 de septiembre de 2023 permite superar las objeciones por excepción de patentabilidad, puesto que no presenta reivindicaciones referidas a métodos de tratamiento.

Respuestas a los argumentos por objeciones de claridad de las reivindicaciones

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó *“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”.*

De esta forma, el solicitante indica que eliminó la frase *“para administrar dos o más transgenes al corazón de un sujeto”* de la reivindicación 1. Así mismo, manifiesta su desacuerdo con el examinador, debido a que las secuencias ITR y promotoras divulgadas en la descripción ejemplifican las clases de secuencias que se pueden proporcionar en el vector, por tanto, como no son únicas no debería considerarse una limitación de la materia. Siendo la característica que define la materia la combinación de los transgenes de un miembro de la familia S100 y cARC en un vector rAAV. Por tanto, no considera necesario recitar ITR específicas o secuencias promotoras.

Respecto a la objeción por la expresión *“dos o más transgenes”*, expresa su desacuerdo porque la solicitud contempla la inclusión de más de dos transgenes como lo muestra la descripción. Además, con los lineamientos de la guía de examen no es necesario limitar la materia reclamada a los ejemplos puntuales. Así las cosas, una persona versada en la materia estaría en la capacidad de reproducir la invención.

En relación con la objeción de las reivindicaciones 2 y 3 porque hacen referencia a variantes de las proteínas S100A1 y ARC de las cuales no se presentan las características, el solicitante expresa su desacuerdo, pero para dar continuidad al trámite adiciona que la identidad de dichas variantes es del 90% con cARC y S100A1.

Finalmente, en respuesta a las objeciones sobre las reivindicaciones 2, 4, 8 y 11 dado que mencionan características esenciales que debería ser incluidas en la reivindicación 1, el solicitante indica que esto no es necesario porque las secuencias ITR específicas y los promotores no son esenciales para la invención reivindicada.

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

De esta forma, concluye que *“las objeciones relacionadas con la claridad, la concisión y el soporte en la descripción del capítulo reivindicatorio, han quedado completamente superadas”*.

Se aclara que el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0016718 el 21 de septiembre de 2023 aún presenta objeciones por la claridad de las reivindicaciones como se muestra en el numeral 4.2 del presente oficio. Puesto que la reivindicación 1 reclama *“Un vector de ácido nucleico de un virus adenoasociado recombinante (rAAV), CARACTERIZADO porque dicho vector comprende (...) 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”*, pero al indicar que el primer transgén codifica para una proteína de la familia S100 le resta claridad a la reivindicación, puesto que en la descripción se divulga que dicha proteína es S100A1 y no otra proteína de la familia, incluso dicha familia tiene varias proteínas asociadas que implican diversas funciones, por lo cual tampoco podría extrapolarse los efectos de cualquier proteína. De esta forma, la reivindicación 1 carece de claridad.

Así mismo, las reivindicaciones 1 y 2 reclaman variantes de las proteínas S100A1 y cARC con un 90% de identidad, pero nunca se establece cuál es la secuencia de referencia con la cual la variante tiene el 90% de identidad. Tampoco se evidencia en la descripción que el solicitante explore diferentes variantes de dichas proteínas.

Finalmente, pese a que la descripción menciona que se pueden usar dos o más transgenes, en los ejemplos no se evidencian vectores que tengan más de dos transgenes, además no se podría saber si colocar otro transgén adicional a S100A1 y cARC tenga el mismo efecto, puesto que no es una condición que evalúe el solicitante.

Respuesta a los argumentos por objeciones por nivel inventivo

Respecto a las objeciones por nivel inventivo, el solicitante argumenta *“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”)”*

A lo cual cita el artículo 18 de la decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, resaltando que el análisis de nivel inventivo no es una comparación con los objetos de las anterioridades con la materia de la solicitud, y contrario a esto, debe mostrar la obviedad de la invención para afirmar que carece de nivel inventivo.

Adiciona que el examinador reconoció que la diferencia entre la reivindicación 1 de la solicitud y el documento D1 es la presencia de un transgén de un inhibidor apoptótico considerando que no hay un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que un vector AAV que comprende un transgén que se administra en el corazón de un sujeto con falla cardíaca, el cual permite rescatar la función contráctil cardíaca y 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.

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

Así mismo, el solicitante menciona que el examinador indica que D2 ya divulgaba la inclusión de un transgén de ARC en un vector de AAV, por lo cual la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir el transgén ARC de D2 en el vector de D1 para llegar a la materia de manera obvia. A esto, el solicitante muestra su desacuerdo porque una persona experta en la materia no habría tenido una expectativa razonable de éxito para incluir dos transgenes grandes en un solo vector rAAV, puesto que dichos vectores tienen una capacidad de tamaño limitada para el ADN exógeno de 4,7 kilobases entre las secuencias ITR. Así, cuando se incorporan múltiples transgenes en un vector rAAV, hay poca capacidad disponible para componentes regulatorios adicionales. Por tanto, la persona experta estaría consciente de que cuanto más grande sea el tamaño de la secuencia de ADN exógeno destinado para entrega, mayor será la probabilidad de un embalaje AAV deficiente. Este sería un inconveniente en el desarrollo de una terapia génica clínica para la miocardiopatía. En consecuencia, debido a la limitación en la capacidad de empaquetamiento en los vectores, una persona experta no habría buscado poner ambos genes en un solo vector por ausencia de enseñanzas en el campo técnico.

Además, argumenta que los documentos D1 y D2 no se relacionan con el mismo vector y no hay ninguna motivación para modificar el vector de D1. Particularmente, D1 y D2 no divulgan algo que guíe a la persona experta a obtener un vector que sea capaz de entregar un transgén cARC y un transgén de una proteína S100 de manera simultánea en una sola construcción. Así, D2 no contiene ninguna enseñanza que proporcione una motivación para modificar el transgén S100A de D1 para incluir un segundo transgén en lugar de entregar los dos transgenes en diferentes vectores. De esta forma, señala que los inventores han mostrado con éxito la entrega de los dos transgenes usando un solo vector rAAV en corazones de caninos, donde el vector comprende además un promotor vinculado a los transgenes y una señal pA. El solicitante adiciona *“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, argumenta que la persona experta no habría recurrido a D2 para modificar D1 y llegar a las reivindicaciones de la solicitud, esto porque D2 se refiere a un vector adenoviral deficiente en replicación en lugar de un vector rAAV, de esta forma los vectores adenovirales y los rAAV no son sustituibles entre sí. Puesto que cada tipo de vector tiene características que lo hacen útiles en ciertas aplicaciones, pero no en otras. Por tanto, los vectores difieren en capacidad de empaquetamiento, el inicio de la expresión génica, el nivel de expresión de proteínas y la duración de la expresión génica. Así, una persona versada en la materia habría entendido que los vectores adenovirales eran capaces de proporcionar una expresión transitoria en el orden de una semana como se indican en D2. Por tanto, la persona experta en la materia no habría esperado que los vectores adenovirales pudieran haber proporcionado una expresión estable de transgenes durante un periodo de duración largo entre 7 a 12 meses como la de la solicitud.

Finaliza recalando que después de modificar el capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones permiten delimitar el alcance de los vectores adecuadamente y estos se relacionan directamente con el efecto técnico demostrado en la solicitud. Por tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1 a 13 tiene diferencias con el estado de la

Oficio N° **18709** de **14 de noviembre de 2023**

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

técnica e implica nivel inventivo, por lo que debe considerarse como novedosa e inventiva.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continúa siendo pertinente para el capítulo reivindicatorio del escrito radicado bajo número NC2020/0016718 el 21 de septiembre de 2023, como se indica en el numeral 6.1 del presente oficio. Es así que, en relación al argumento relacionado con que una persona versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para incluir dos transgenes tan grandes como los que codifican para las proteínas S100A1 y ARC en un solo vector debido a las limitaciones de empaque en los rAAVs, debe mencionarse que es de amplio conocimiento en la literatura dicha problemática, pero también existen estrategias divulgadas para resolver la misma y conseguir la liberación de múltiples transgenes en un solo rAAV de manera simultánea⁴, por tanto la presente solicitud no sería la primera que resuelve el problema técnico que plantea el uso de vectores AAV para múltiples productos y por tanto, una persona normalmente versada en la materia no se tendría que limitar a incluir solo un transgén y estaría motivada a incluir el gen que codifica para ARC como sugiere D2 en el vector de D1 para así llegar a la materia reivindicada en la solicitud.

Debe mencionarse que en respuesta a los argumentos que indican que hay un efecto técnico del vector reivindicado, esta oficina manifiesta que no es posible reconocer este efecto, puesto que la materia reivindicada menciona un vector que comprende dos o más transgenes donde el primero es una proteína de la familia S100, sin embargo, en la descripción solamente hay evidencia que la proteína que codifica el transgén del vector es S100A1. De esta forma, no sería posible extrapolar el efecto de dicho transgén a un transgén que codifique para cualquiera de las otras proteínas de la familia S100, de hecho, es de amplio conocimiento en el estado de la técnica que dicha familia tiene 25 proteínas, las cuales están implicadas en diversas funciones y no precisamente todas están relacionadas a nivel cardiaco⁵. Por esta razón, no es posible reconocer un efecto técnico al vector reivindicado. Así mismo, la reivindicación se refiere a “*dos o más transgenes*”, pero los ejemplos de la descripción indican que únicamente son dos transgenes S100A1 y ARC, por tanto, no existe evidencia que un tercer transgén podría conllevar al efecto técnico de los ejemplos, porque ni siquiera es una modalidad explorada por el solicitante y no habría ninguna razón para extrapolar los efectos técnicos del vector estudiado en la descripción a cualquier vector. De esta forma, es necesario delimitar el alcance de la materia reivindicada de tal forma que el vector que se reclame es el que tiene efecto técnico en concordancia con lo divulgado en la descripción.

De otra parte, contrario a lo afirmado por el solicitante respecto a que el vector de D2 difiere del de la solicitud, claramente el examen indica que D2 enseña un vector viral que comprende el transgén ARC humano unido a un promotor de expresión constitutiva, el cual al ser administrado en conejos por inyección de una composición que lo comprende, alrededor de la arteria circunfleja entre el surco auriculoventricular y el vértice del ventrículo izquierdo, muestra que se mantienen eyecciones más altas a las 4 y 6 semanas después del tratamiento, mayor preservación de la geometría del ventrículo izquierdo con menos dilatación y adelgazamiento de la pared ventricular, además de reducción de la apoptosis en comparación con animales del modelo isquémico no tratados (Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery; Págs. 1464 a 1465, secciones - Improvement of LV Function After Adeno-ARC Treatment; Preservation of Ventricular Geometry y Demonstration of Apoptosis, Figs. 5 a 10). Por tanto, D2 motivaría a una persona normalmente versada en la materia a incluir un transgén que codifica para ARC debido al efecto que tiene el mismo en animales de modelo isquémico, en el vector de

4 Foti, S. B., Samulski, R. J., & McCown, T. J. (2009). Delivering multiple gene products in the brain from a single adeno-associated virus vector. *Gene therapy*, 16(11), 1314–1319. Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2786958/>
5 Donato R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microscopy research and technique*, 60(6), 540–551. Recuperado desde: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12645002/>

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

D1, de tal forma que esperarí un efecto sinérgico de ambos transgenes. De esta forma, la materia reivindicada carece de nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.				Examen de patentabilidad							
NC2020/0016718				1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.				Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2019/036157				7 de junio de 2019							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)						Prioridad			Presentación		
08/06/2018						X					
Solicitante											
UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH FOUNDATION, INCORPORATED											
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:											
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)				-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA											
Reivindicaciones objeto de búsqueda					1 a 13						
Palabras clave utilizadas					Vector rAAV, recombinant adeno-associated virus, nucleic acid vector, transgenes, heart, terminal repeat sequence inverted, ITR, 5´to 3´, cardiac promoter, polyadenylation signal, s100 family protein, apoptotic inhibitor, calcium binding protein A1 S100 cardiac, S100A1, internal ribosome entry site, IRES, cardiac caspase recruitment domain, ARC, Reticulum Ca-ATPase cardiac sarcoplasmic, cTnT, AAVrh.10, composition.						
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda					CIP:	C12N 15/86, A61K 48/00, A61K 38/50					
DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)											
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	Nº de solicitud de patente / Nº de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica					Categoría del documento citado ⁽²⁾		
ISA/ EPO	Pleger, S. T., <i>et al.</i>	20/07/2011	1 a 13	Pág. 4, sección – Retrograde coronary venous AAV9-S100A1 gene delivery enhances S100A1 expression levels in failing hearts; Pág. 8, secciones - Animal procedures, echocardiography and catheter-based cardiac gene therapy y AAV9 vector production; Figs, 1 a 5.					Y		
	Chatterjee, S., <i>et al.</i>	06/2003	1 a 13	Pág. 1463, sección - Adenoviral Vector Construction/Viral Delivery; Págs. 1464 a 1465, secciones - Improvement of LV Function After Adeno-ARC Treatment; Preservation of Ventricular Geometry y Demonstration of Apoptosis, Figs. 5 a 10					Y		
	Chamberlain, K., <i>et al.</i>	08/2018	-	-					A		
PATBASE	US2016228504AA	11/08/2016	-	-					A		
	US2002164303AA	07/11/2002	-	-					A		
	US2015111955AA	23/04/2015	-	-					A		
	US2007098690AA	03/05/2007	-	-					A		
	US2009208563AA	20/08/2009	-	-					A		
	US2015374803AA	31/12/2015	-	-					A		
	EP1308517A1	07/05/2003	-	-					A		
	US5856152A	16/02/1999	-	-					A		



Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

	US2016331846AA	17/11/2016	-	-	A
	US2003108524AA	12/06/2003	-	-	A
	US6451594BA	17/09/2002	-	-	A
	US2017360960AA	21/12/2017	-	-	A
	US2015374803AA	31/12/2015	-	-	A
GOOGLE PATENTS	EP3221453A1	27/09/2017	-	-	A
	US20140271550A1	18/09/2014	-	-	A
	US8153376B2	10/04/2012	-	-	A
	US20050014262A1	20/01/2005	-	-	A
	CN105164264A	16/12/2015	-	-	A
PUBMED	McClements, M. E., & MacLaren, R. E.	19/12/2017	-	-	A
	Müller, O. J., et al.	31/01/2006	-	-	A
	Shen, F., et al.	11/2015	-	-	A
	Shen, F., et al.	01/2013	-	-	A
	Raake, P. W., et al.	18/10/2007	-	-	A
	Müller, O. J., et al.	12/2008	-	-	A
	Müller, O. J., et al.	01/07/2007	-	-	A
	Nicklin, S. A., et al.	09/2001	-	-	A
	Pacak, C. A., & Byrne, B. J.	09/2011	-	-	A
GOOGLE	Zacchigna, S., et al.	23/05/2014	-	-	A
	Kawamoto, S., et al.	06/2005	-	-	A
	Su, H., et al.	11/2006	-	-	A
	Naso, M. F., et al.	01/07/2017	-	-	A
	Yan, Z., et al	06/06/2000	-	-	A
	Flotte T. R.	11/2007	-	-	A
	Donato R.	15/04/2003	-	-	A
	Foti, S. B., et al.	11/2009	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Pleger, S. T., et al. (2011). Cardiac AAV9-S100A1 gene therapy rescues post-ischemic heart failure in a preclinical large animal model. <i>Science translational medicine</i> , 3(92), 92ra64.			
		Chatterjee, S., et al. (2003). Blocking the development of postischemic cardiomyopathy with viral gene transfer of the apoptosis repressor with caspase recruitment domain. <i>The Journal of thoracic and cardiovascular surgery</i> , 125(6), 1461–1469.			
		McClements, M. E., & MacLaren, R. E. (2017). Adeno-associated Virus (AAV) Dual Vector Strategies for Gene Therapy Encoding Large Transgenes. <i>The Yale journal of biology and medicine</i> , 90(4), 611–623.			
		Chamberlain, K., et al. (2018). A Calsequestrin Cis-Regulatory Motif Coupled to a Cardiac Troponin T Promoter Improves Cardiac Adeno-Associated Virus Serotype 9 Transduction Specificity. <i>Human gene therapy</i> , 29(8), 927–937.			
		Müller, O. J., et al. (2006). Improved cardiac gene transfer by transcriptional and transductional targeting of adeno-associated viral vectors. <i>Cardiovascular research</i> , 70(1), 70–78.			
		Shen, F., et al. (2015). Inhibition of pathological brain angiogenesis through systemic delivery of AAV vector expressing soluble FLT1. <i>Gene therapy</i> , 22(11), 893–900.			
		Shen, F., et al. (2013). Intravenous delivery of adeno-associated viral vector serotype 9 mediates effective gene expression in ischemic stroke lesion and brain angiogenic foci. <i>Stroke</i> , 44(1), 252–254.			
		Raake, P. W., et al. (2008). Cardio-specific long-term gene expression in a porcine model after selective pressure-regulated retroinfusion of adeno-associated viral (AAV) vectors. <i>Gene therapy</i> , 15(1), 12–17.			



Oficio N° 18709 de 14 de noviembre de 2023

Ref. Expediente N° NC2020/0016718

	Müller, O. J., <i>et al.</i> (2008). Augmentation of AAV-mediated cardiac gene transfer after systemic administration in adult rats. <i>Gene therapy</i>, 15(23), 1558–1565. Müller, O. J., <i>et al.</i> (2007). Targeting the heart with gene therapy-optimized gene delivery methods. <i>Cardiovascular research</i>, 73(3), 453–462. Nicklin, S. A., <i>et al.</i> (2001). Efficient and selective AAV2-mediated gene transfer directed to human vascular endothelial cells. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 4(3), 174–181. Pacak, C. A., & Byrne, B. J. (2011). AAV vectors for cardiac gene transfer: experimental tools and clinical opportunities. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 19(9), 1582–1590. Zacchigna, S., <i>et al.</i> (2014). Adeno-associated virus vectors as therapeutic and investigational tools in the cardiovascular system. <i>Circulation research</i>, 114(11), 1827–1846. Kawamoto, S., <i>et al.</i> (2005). Widespread and early myocardial gene expression by adeno-associated virus vector type 6 with a beta-actin hybrid promoter. <i>Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy</i>, 11(6), 980–985. Su, H., <i>et al.</i> (2006). AAV serotype-1 mediates early onset of gene expression in mouse hearts and results in better therapeutic effect. <i>Gene therapy</i>, 13(21), 1495–1502. Naso, M. F., <i>et al.</i> (2017). Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. <i>BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy</i>, 31(4), 317–334. Yan, Z., <i>et al.</i> (2000). Trans-splicing vectors expand the utility of adeno-associated virus for gene therapy. <i>PNAS</i>, 97 (12), 6716 – 6721. Flotte T. R. (2007). Gene therapy: the first two decades and the current state-of-the-art. <i>Journal of cellular physiology</i>, 213(2), 301–305. Donato R. (2003). Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. <i>Microscopy research and technique</i>, 60(6), 540–551. Foti, S. B., <i>et al.</i> (2009). Delivering multiple gene products in the brain from a single adeno-associated virus vector. <i>Gene therapy</i>, 16(11), 1314–1319.
(2) Categorías de documentos citados	
“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (23/10/2023)	

