

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. **18709** notificado electrónicamente el 15 de noviembre de 2024, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual oportunamente solicité prórroga el 12 de febrero de 2024, 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 solicitud contenida en las reivindicaciones.

Para superar la objeción, el título se modifica de acuerdo con la sugerencia del examinador, de modo que ahora es: "VECTOR DE VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (RAAV) QUE COMPRENDE LOS TRANSGENES CS100A1 Y CARC"

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 21 de septiembre de 2023. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 Se modificó la reivindicación 1 con el fin de:

1.1.1 Aclarar que la proteína de la familia S100 es una proteína S100A1. Dicha aclaración se sustenta en el último párrafo de la página 3 y el segundo párrafo de la página 4 de la descripción.

1.1.2 Incluir la SEQ ID NO 3 o 4, que caracteriza estructuralmente las variantes del dominio cARC. Dicha modificación se sustenta en las páginas 15 y 16 de la descripción.

1.2 Se modificó la reivindicación 2 con el fin de incluir las secuencias SEQ ID NO: 1 o 2 de la proteína cS1000A1. Dichas estructuras se sustentan en la página 13 de la descripción.

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. 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:

4.1 El examinador alega que la reivindicación 1 carece de claridad debido a que hace referencia a una proteína de la familia S100, sin embargo, en la descripción solo hay sustento en relación con la proteína S100A1. En ese sentido el examinador sugiere restringir la materia divulgada en concordancia con lo mencionado en el capítulo descriptivo.

En este sentido, sin estar de acuerdo con la opinión del examinador, pero con el ánimo de contribuir al proceso, el solicitante ha decidido modificar la reivindicación 1 con el fin de aclarar que la proteína de la familia S100 a la que se hace referencia corresponde a una proteína S100A1. En ese sentido, amablemente se solicita reconsiderar la presente objeción y darla por superada.

4.2 Por otra parte, el examinador considera que la reivindicación 1 también carece de claridad al referirse a “dos o más” transgenes, ya que en el capítulo descriptivo solo hay sustento para dos de ellos, la proteína S100A1 y cARC.

En este sentido, el solicitante manifiesta respetuosamente su desacuerdo con la opinión del examinador. Sin embargo, ha decidido modificar la reivindicación 1 para que solo se refiera a dos transgenes. De ahí que la presente objeción puede darse por superada.

4.3 Adicionalmente el examinador señala que es necesario que la reivindicación 1 incluya todas las características técnicas esenciales de manera que sea auto suficiente para definir la materia reclamada y el alcance de la invención.

Es importante resaltar que las modificaciones realizadas con el fin de restringir la estructura del vector a dos transgenes y puntualizando en las secuencias específicas, es decir, reclamando las variantes en relación con las SEQ ID NO 3 y 4. En ese sentido es posible afirmar que la reivindicación independiente 1, tal como se presenta incluye todas las características técnicas estructurales para definir el alcance del vector de manera adecuada, superando así la objeción.

4.5 Además, el examinador objeta las reivindicaciones 1 y 2 debido a hace referencia a variantes con 90% de identidad, sin mencionar la secuencia con su específico SEQ ID NO contra la que se genera dicha comparación.

En este sentido, el solicitante manifiesta no estar de acuerdo. Sin embargo, únicamente con el interés de dar continuidad al proceso, el solicitante ha modificado las reivindicaciones 1 y 2 con el fin de especificar las secuencias del inhibidor apoptótico cARC y de la proteína S100A1, SEQ ID NO: 3 o 4 y 1 o 2 respectivamente, con el fin de establecer la secuencia de referencia para las variantes con al menos 90%. En este sentido, ambas reivindicaciones resultan claras en relación con sus características estructurales, lo que permite a su vez, dar por superada la objeción.

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.

5. Nivel inventivo

El examinador ha indicado que las reivindicaciones 1 a 13 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.

El análisis del examinador

El examinador señala que el documento 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)

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, el examinador 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 permite 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 afirma que dicho efecto técnico del vector no puede atribuirse al vector de ácidos nucleicos con “dos o más transgenes” y para “cualquier” proteína de la familia S100, de ahí que sugiere incluir todas las características técnicas estructurales del vector.

Asimismo, 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.

La materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo citado

Frente a lo anterior, el solicitante sostiene que la invención, tal como se establece en las reivindicaciones modificadas, es una mejora del vector de D1, ya que contiene dos transgenes y produce beneficios inesperados. Como se demuestra en la solicitud, el vector que comprende un transgén S100A1 y un transgén cARC muestra un sorprendente efecto robusto en un modelo animal de perros con deficiencia de distrofina resultó en una expresión cardíaca robusta de los transgenes durante al menos 7-12 meses (Ver la Solicitud presentada en 28, Figs. 7 y 8 (Ejemplo 3)).

Es importante reiterar que 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 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 en el

arte citado para poner dos genes en un solo vector rAAV. Además, como bien se demostró en la respuesta anterior, 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. Por ende, el solicitante concluye que las reivindicaciones modificadas son proporcionales al efecto técnico y, al menos por esa razón, son inventivas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, queda claro que las características técnicas de la materia definida en el capítulo reivindicatorio presentado junto al presente memorial no se derivan de manera obvia o evidente de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, el objeto reclamado cumple con el requisito de Nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486..

6. 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.

7. 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 transgenes y un promotor enlazado operativamente a los dos 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, en donde la proteína de la familia S100 es una proteína S100A1 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 SEQ ID NO: 3 o 4.

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 secuencia SEQ ID NO:1 o 2.

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.

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCO GNB SUDAMERIS	106812166	530749455	22/03/2024 05:42:23-p.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **66783790**

Descripción del Pago: **SIPI PSE**

Dirección IP: **186.154.68.212**

Total Pagado **\$ 215,000.00**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI PSE	1	\$ 215,000.00	COP\$ 215,000.00

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCO GNB SUDAMERIS	106812166	530749455	22/03/2024 05:42:23-p.m.

Número Id del Pagador

66783790

Identificador de Pago

3483753

Nombre y Apellidos Pagador

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

Tipo de Documento Empresa R

Numero de Factura

1116361

Tipo de Documento Pagador

CC

Numero Id Empresa R

Nombre Empresa R

UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH