

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. 21168
NOTIFICADO EL 29 DE DICIEMBRE DE 2023
(TECER EXAMEN DE FONDO)

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, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, 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 presentado el 29 de noviembre de 2023 junto con la respuesta al segundo examen de fondo. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:
- se adiciona la longitud de la secuencia de polinucleótidos de la SEQ ID NO: 1 en la Reivindicación 1, lo que encuentra soporte en la página 14 del Capítulo Descriptivo;
 - en la Reivindicación 2 se especifica que el virus adenoasociado recombinante (rAAV) además comprende una proteína de la cápside de AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAV-6, AAV-7, AAV-8, AAV-9, AAV-10, AAV-11, AAV-12, AAV-13, AAV rh.74, AAV rh.10 o una variante del mismo, lo que encuentra soporte en la página 12 del Capítulo Descriptivo.

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, estas corresponden a una limitación de la materia reivindicada inicialmente.

2. a- El Despacho señala que la Reivindicación 3 no es clara porque define un virus adenoasociado recombinante en términos de que este comprende “(...) *una proteína de la cápside de AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAV-6, AAV-7, AAV-8, AAV-9, AAV-10, AAV-11, AAV-12, AAV-13, AAV rh.74, AAV rh.10 o una variante del mismo*”. Sin embargo, según el Capítulo Descriptivo el rAAV que comprende la secuencia de polinucleótidos de SEQ ID NO: 1 únicamente se caracteriza por la proteína cápside AAV rh.74, por lo que no podría comprender las otras diferentes proteínas de cápside mencionadas en dicha reivindicación.

b- En respuesta a las anteriores objeciones, llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, particularmente y con el único propósito de aclarar la materia reclamada, se adiciona la palabra “además” especificando de esta manera que en una modalidad del virus adenoasociado recombinante reclamado (rAAV), este comprende adicionalmente cualquiera de las proteínas de la cápside señaladas en la Reivindicación 3, tal y como se describe en el último párrafo de la página 12 del Capítulo Descriptivo.

Así las cosas, me permito señalar que la definición del virus adenoasociado recombinante reclamado de la invención es válida en tanto encuentra soporte en el hecho que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado, sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando encuentre soporte en el Capítulo Descriptivo, se conserve el principio de unidad de invención y no haya arte previo que afecte su patentabilidad, como se ha demostrado a lo largo del trámite que es el caso.

Adicionalmente, la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la persona medianamente en la materia lo sabe, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente delimita el alcance de la invención. En el presente caso dicho rAAV reclamado

en la Reivindicación 3, comprende todas las características estructurales de la reivindicación independiente y además comprende características adicionales, lo que corresponde, en realidad, a una limitación adicional de la materia reclamada.

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 Manual Andino de Patentes (MAP) y la Guía para Examen de 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.

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

En particular, D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la Reivindicación 1, porque hace referencia a un sistema de expresión tal como un vector viral adenoasociado (AAV) correspondientes a serotipos naturales (AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 y AAV9), variantes de los mismos o serotipos artificiales, en donde preferiblemente, 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.

Según el Despacho, la diferencia entre la Reivindicación 1 y D1 consiste en que el vector de virus adenoasociado (AAV) recombinante divulgado en D1, consiste en que el serotipo de AAV empleado en la presente invención, para transducir una célula muscular, corresponde al serotipo AAVrh.74 y en que el promotor empleado corresponde a un promotor específico del musculo tal como el tMCK.

El efecto técnico asociado a esta diferencia consiste en que el vector de AAV (denominado AAVrh74.tMCK.CAPN3) que lleva el gen *CAPN3* bajo un promotor de MCK específico del músculo truncado (promotor tMCK), no presentó efectos tóxicos (inflamación, necrosis o regeneración en las secciones de tejido cardíaco) en el musculo cardiaco a partir de la administración sistémica de dicho vector a ratones con *CAPN3* inactivado.

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 disminuir los efectos tóxicos generados en el músculo cardíaco tras la administración de vectores rAAV?*

Sin embargo, el incluir un genoma de rAAV del serotipo AAVrh.74 que comprende un polinucleótido caracterizado por una primera repetición terminal invertida (ITR) de AAV, un promotor específico del músculo tal como el promotor MCK o el promotor tMCK, una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína de interés y una segunda ITR de AAV para generar un rAAVrh.74 útil en el tratamiento de un sujeto humano que padece de distrofia muscular, ya está divulgado en D2. El cual hace referencia a un vector AAV que comprende un polinucleótido que expresa β -sarcoglicano que permite la reducción o reversión completa de la fibrosis muscular en un modelo animal de distrofia muscular de cinturas. En realizaciones particulares, se indica que los genomas de AAV recombinantes comprenden la molécula de ácido nucleico que codifica la β -sarcoglicano y uno o más ITR de AAV que flanquean dicha molécula. El ADN de AAV en los genomas de rAAV puede ser del serotipo AAVrh.74. Por otro lado, se proporcionan métodos para transducir células musculares y tejidos musculares dirigidos por elementos de control específicos del músculo, incluidos, entre otros, los derivados de las familias de genes de actina y miosina, como la familia de genes myoD, el factor de unión potenciador específico de miocitos MEF-2, elementos de control derivados del gen humano de la actina esquelética, el gen de la actina cardíaca, elementos de la secuencia de la creatina quinasa muscular, el elemento potenciador de la creatina quinasa murina (mCK) entre otros.

Por lo tanto, la persona medianamente versada la materia estaría motivada a incluir el genoma rAAV rh.74 bajo el control de un promotor apto para músculos esqueléticos tal como el promotor MCK o el promotor tMCK de D2 en el sistema de expresión de D1 que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica *CAPN3* puesta bajo el control de un promotor específico de músculo, para así llegar de manera obvia al objeto de la Reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

ii) Respecto a los argumentos presentados en la respuesta al segundo Examen de Fondo, el Despacho señala que es del conocimiento propio de la persona normalmente versada en la materia que un virus adenoasociado (AAV) se caracterice por repeticiones terminales invertidas (ITR). Además, las secuencias completas de los genomas de ADN de los diferentes serotipos de AAV, incluyendo el serotipo AAVrh74, así como la secuencia de polinucleótidos del gen *CAPN3* y la estructura del promotor tMCK, son ampliamente conocidas en el campo técnico y se encuentran fácilmente disponibles en diversas bases de datos biológicas gratuitas, como el GenBank. Aunado a lo anterior, D1 ya sugería un sistema de expresión, tal como un vector viral adenoasociado (AAV) que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la proteína con actividad de *CAPN3* de SEQ ID NO: 7 bajo el control de un promotor. Con relación a D2, dicho documento ya sugería el mismo vector rAAVrh.74.tMCK.hSGCB empleado bajo el control del promotor tMCK, por lo que implícitamente tendría la misma estructura polinucleótida del vector reclamado en la presente solicitud, con excepción de que no comprendería la secuencia de nucleótidos del gen *CAPN3*, la cual si se encuentra divulgada en D1. Así las cosas, es evidente que a partir de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 y del conocimiento básico de la persona normalmente versada en la materia, se podría llegar sin mayor esfuerzo a la misma secuencia polinucleótida de SEQ ID NO: 1 que caracteriza el virus adenoasociado recombinante (rAAV) reclamado.

Por lo anterior, además de que el Despacho insista en que hay motivación para combinar las enseñanzas de D1 y D2 y que de esta combinación resultaría el invento reclamado, el Despacho considera que los resultados reportados (evitar la toxicidad cardíaca después de la administración) también son esperables a partir de las enseñanzas de D1 y D2. Por lo tanto, la presente invención carece de nivel inventivo.

b- i) En respuesta, me permito señalar la presente solicitud reclama un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que codifica una proteína con actividad calpaina3, que comprende la secuencia de polinucleótido que comprende los nucleótidos 1 a 3977 de la SEQ ID NO: 1. Como se ha explicado a lo largo del trámite, la secuencia de AAVrh.74.tMCK.CAPN3 reclamada comprende en los nucleótidos 1-128 una ITR AAV2, en los nucleótidos 165-884 se encuentra el promotor tMCK, los nucleótidos 937-1069 corresponden a un intrón quimérico, los nucleótidos 1101-1106 abarcan una secuencia Kozak, los nucleótidos 1107-3572 corresponden al polinucleótido *CAPN3*, en los nucleótidos 3581-3780 está la señal de poli A y los nucleótidos 3850-3977 abarcan una segunda ITR AAV2 (véase página 14 del Capítulo Descriptivo).

ii) Ahora bien, teniendo claro el alcance de la materia reclamada, y en vista del arte previo citado, me permito realizar el análisis de nivel inventivo de acuerdo con la Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC (en adelante, Guía de la SIC)¹. La Guía de la SIC señala que *“Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución” (subrayado fuera de texto).*

A. Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada.

Para el presente caso, tal como lo hizo el Despacho en su análisis, tomaré a D1 como el documento más cercano a la Reivindicación 1 de la presente solicitud. Particularmente, D1 se relaciona con el tratamiento de enfermedades que afectan los músculos esqueléticos, como la miopatía miotubular, causada por mutaciones en el gen MTM1. En particular, D1 describe un vector de AAV recombinante que comprende el gen Mtm1 murino unido operativamente a un promotor de desmina humano, en el que su administración dio como resultado cardiotoxicidad:

“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 enseñe 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, tales

¹ Superintendencia de Industria y Comercio, Guía para Examen de Solicitudes de Patente y Modelos de Utilidad de la SIC, sección 2.13.5, páginas 131-134

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). Particularmente, 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).

Además, D1 se centra en describir una terapia génica combinada que administra tanto 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) como ii) un AAV que comprende al menos un microARN (miARN) que se expresa o está presente en el tejido no objetivo (por ejemplo, tejido cardíaco) y preferiblemente no está presente en el tejido objetivo (por ejemplo, músculo esquelético).

Dicha secuencia dirigida a miARN (por ejemplo, miARN-208a) se utiliza en D1 como un método para reducir la cardiotoxicidad de un AAV2/9 que expresa el gen CAPN3 solo, pues esa secuencia 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). Es decir, la estrategia de D1 para reducir la cardiotoxicidad al incluir la expresión de al menos un microARN (miARN) evitando la expresión o disminuyendo el nivel de expresión en el tejido no diana (p. ej., tejido cardíaco).

B. Determinar la diferencia entre la invención y el estado de la técnica más cercano.

En vista de lo anterior se puede concluir lo siguiente de la simple comparación de D1 y la presente invención:

- el vector reivindicado difiere del descrito en D1 no sólo en el serotipo de AAV, sino también en la secuencia promotora particular;
- D1 no enseña un AAV que exprese solo CAPN3 bajo el control del promotor tMCK;

- El vector de D1 comprende una secuencia dirigida a miARN que no hace parte de la secuencia aquí reclamada. Dicha secuencia, que se ilustra en el casete de expresión de la figura 1B de D1 que contiene 1, 2 o 4 secuencias diana para miRNA-208a en el extremo 3' del casete, es la característica relevante de D1 para intentar reducir la toxicidad cardíaca producida por un vector de AAV recombinante que comprende el gen Mtm1 también descrito en D1, una característica que **se distingue claramente de la de la presente solicitud**.

Así, es claro que D1 no sugiere un vector AAVrh.74 que comprende el gen CAPN3, ni tampoco sugiere usar el promotor tMCK.

C. Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial.

Sorprendentemente y contrario a lo que esperaría la persona medianamente versada en la materia con base en las enseñanzas de D1, 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 no generó signo histopatológico alguno (p. ej., fibrosis) en tejido cardíaco. Al respecto, la página 31 del Capítulo Descriptivo, 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”*.

Particularmente, 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.hCAPN 3 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, y la estrategia en D1 para paliar este efecto adverso no incluye la administración de un vector que exprese miARN ni los vectores incluyen una

secuencia dirigida a miARN. No solo el presente vector es estructuralmente distinto del D1 (en la secuencia promotora particular y no incluye la administración de un vector que exprese miARN), sino que no era posible predecir de manera razonable que tal vector completamente distinto de D1 proporcionaría los resultados descritos.

Adicionalmente, y contrario a lo señalado por el Despacho, D1 no proporciona ninguna sugerencia particular de que los promotores específicos de músculos enumerados en el párrafo [0085] del D1 tendrían algún efecto en la reducción de la cardiotoxicidad del rAAV reclamado en la Reivindicación 1.

D1 solo demuestra que la inclusión del promotor de desmina o la inclusión de la secuencia de miARN 209 en el AAV fueron efectivas para reducir la cardiotoxicidad de la proteína CAPN3. Aparte de la única referencia al promotor MCK en una larga lista de posibles promotores específicos del músculo (ver párrafo [0085] de D1). En otras palabras, D1 no proporciona ninguna expectativa razonable de que el promotor MCK sería eficaz para reducir la cardiotoxicidad de la proteína CAPN3. Adicionalmente, es pertinente llamar la atención a la información aportada en la Tabla 2 de D1 que demuestra que **la inclusión del promotor de desmina produce citotoxicidad** como lo indica la fibrosis en el tejido cardíaco. A partir de la citotoxicidad presentada, los autores de D1 reemplazaron el promotor de desmina, antes señalado, con el promotor CAPN3 o miR-206 para reducir dicha cardiotoxicidad causada por la expresión de CAPN3 (ver párr. [0221] a [0224]).

D. Deducir el problema técnico a solucionar.

En cuanto a la formulación del problema técnico, la Guía de la SIC establece que el problema técnico debe ser formulado de la siguiente manera: “¿cómo modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?”

Por lo tanto, el problema técnico planteado por el Despacho a pesar de reconocer que los rAAV aquí reclamados disminuyen los efectos tóxicos generados en el musculo cardiaco tras la administración de vectores rAAV, considera que la dicha actividad no corresponde a un efecto técnico no derivable, sorprendente e inesperado.

Nuevamente es sorprendente, a pesar de habersele resaltado y explicado estos hechos al Despacho, y que se reconozca la ausencia de efectos tóxicos en el músculo cardiaco derivados de la administración sistémica del vector reclamado, el Despacho insiste en que los mismos serían predecibles a partir de la combinación de los documentos aquí citados.

Dado lo anterior, que esta sea la oportunidad de señalar que como una persona medianamente versada en la materia sabría, **no es posible predecir las implicaciones que podrían acarrear diferencias estructurales entre diferentes moléculas, incluso pequeñas diferencias, sobre la actividad biológica.** De hecho, en el campo de la farmacia química, se sabe que existe un alto grado de imprevisibilidad, es decir, los efectos biológicos de los cambios estructurales son impredecibles, desde un cambio en la configuración tridimensional de la molécula hasta las interacciones moleculares de la diana biológica con la molécula específica.

En el presente caso, es importante resaltar que es imposible saber *a priori* si un genoma de vector rAAV que comprenda múltiples elementos como los reclamados y explicados en la presente respuesta y Capítulo Descriptivo se empaquetaría adecuadamente en una partícula infecciosa que transduzca eficazmente la célula. También se desconoce *a priori* si la combinación de elementos específicos en un orden particular se empaquetaría correctamente. Solamente es mediante la experimentación que se desarrolló para llegar a la presente invención que se pudo desarrollar un rAAV que comprende la secuencia de polinucleótidos que comprende los nucleótidos 1 a 3977 de SEQ ID NO: 1 y demostrar que tal rAAV está empaquetado adecuadamente en una partícula infecciosa que puede transducir una célula, y reducir efectivamente la cardiotoxicidad que puede ser inducida por la expresión de la proteína CAPN3. Sin embargo, esta estructura no se enseña o sugiere en D1 o D2, y mucho menos se podría concluir a partir de sus enseñanzas que tal empaquetamiento es siquiera posible.

E. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

De acuerdo con la Guía de la SIC “*esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que **podría indicar**, sino que **indicaría**) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada*” (énfasis fuera del texto). Así, el análisis de nivel inventivo de solicitudes de patente, y en particular de procesos, no se trata de encontrar en el arte previo una mera invitación a experimentar con uno o más cambios aleatorios, sino de identificar en los

documentos citados una enseñanza y guía específica para hacer las modificaciones necesarias que lo lleven con certeza a la materia reclamada.

Entonces, partiendo del estado de la técnica cercano, en este caso D1 (que es diferente estructuralmente al rAAV reclamado en la presente solicitud), y del problema técnico objetivo, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna en D1 para obtener un virus adenoasociado recombinante capaz de disminuir en gran medida los efectos cardiotóxicos, como el de la presente invención, sin necesidad de acudir a experimentación adicional.

A partir de las carencias de enseñanzas técnicas señaladas en D1, el Despacho emplea a D2 para intentar completar dichos espacios. Sin embargo, como se ha señalado, tal combinación de documentos no tendría sentido a partir de las mismas enseñanzas de D1, particularmente, los efectos técnicos del vector allí divulgado. Particularmente y aunque D2 hace referencia a un vector de AAV recombinante que comprende una secuencia de polinucleótidos que codifica β -sarcoglicano útil para reducir la fibrosis en un sujeto que padece distrofia muscular, el mismo no completa las enseñanzas de D1, por lo que no habría motivación para la persona medianamente versada en la materia de combinarlos. En el mejor de los casos, y asumiendo hipotéticamente que dicha persona llegara mágicamente al rAAV reclamado, dicha persona tendría que realizar una serie de pruebas o ensayos adicionales para i) determinar la estabilidad del virus adenoasociado recombinante, ii) identificar posibles efectos secundarios, y iii) mágicamente determinar específicamente que no se presenten efectos cardiotóxicos.

Por lo tanto, independientemente de las enseñanzas de D2, una persona medianamente versada en la materia no estaría motivada a 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 es tóxica después de la administración sistémica**, y para evitar tal toxicidad, requiere la inclusión de una secuencia dirigida a miARN. En el mejor de los casos, si la persona medianamente versada en la materia estuviese interesada en desarrollar un nuevo rAAV, habría estado motivado a incluir una secuencia dirigida a miARN, tal y como sugiere D1.

Además, incluso si D2 sugiere la inclusión de un serotipo AAVrh.74, no corresponde al único elemento adicional que se sugiere adicionar en D2. Particularmente D2 señala que el elemento de control específico del músculo es un elemento del gen de actina esquelética humana, un elemento del gen de actina cardíaca, un factor de unión potenciador específico

de miocitos mef, una creatina quinasa muscular (MCK), una MCK truncada (tMCK), cadena pesada de miosina (MHC), MHCK7, C5-12, elemento potenciador de la creatina quinasa murina, elemento del gen esquelético de la troponina c de contracción rápida, elemento del gen de la troponina c cardíaca de contracción lenta, elemento del gen de la troponina i de contracción lenta, factor nuclear inducible por hipoxia, elemento inducible por esteroides o elemento de respuesta a glucocorticoides (gre). Por tanto, y dado que D2 sugiere la inclusión de un número particular de elementos en el vector recombinante, no es claro por qué una persona medianamente versada en la materia habría elegido particularmente un serotipo AAVrh.74, y no cualquiera de los otros elementos, como sugiere el Despacho en su análisis.

En otras palabras, D2 no sería un documento relevante para quien parte de D1 (como arte previo más cercano), y, en todo caso, al combinar las enseñanzas de los dos documentos la persona medianamente versada se apartaría de la invención reivindicada.

En este sentido, considero respetuosamente que el Despacho no explica en detalle las razones por las cuales (i) a pesar de la estructura del vector y sus resultados divulgados en D1, una persona medianamente versada en la materia consideraría su combinación con D2, y (ii) cómo los resultados favorables demostrados en la solicitud para el vector acá reclamado son esperables de manera razonable a partir de esos documentos. Contrario a sus conclusiones, ninguno de los documentos citados por el Despacho proporciona enseñanzas suficientes independientemente 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 secuencia de polinucleótidos que comprende los nucleótidos 1 a 3977 de la SEQ ID NO: 1, los cuales son impredecibles a la luz de las enseñanzas de D1 y/o D2.

iii) Ahora bien, 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, el rAAV reclamado) 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 previo². En el presente caso se cumplen ambas condiciones porque los rAAV reivindicados tienen una estructura que no se enseña en D1 o D2, es decir, su estructura es inesperada, y el promotor MCK del vector reivindicado dio como resultado una cardiotoxicidad reducida, la cual tampoco se sugería en D1 o D2, por lo

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

que el efecto técnico es impredecible. Es decir, se cumplirían ambos elementos definidos en el MAP y en la Guía de la SIC para reconocer el nivel inventivo, y debería reconocerse en el presente caso.

Adicionalmente, es relevante destacar, que incluso el Despacho reconoce el efecto técnico, disminuir los efectos tóxicos generados en el musculo cardiaco tras la administración de vectores rAAV, el cual, y como se ha demostrado, no corresponde a una conclusión que la persona medianamente versada en la materia obtendría a partir únicamente de ver la secuencia, dicha persona tendría que hacer una larga secuencia de experimentos que demostraran dicha actividad, o incluso para descubrir este efecto. Por tanto, me permito respetuosamente señalar que 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).

iv) No obstante, a pesar de haber señalado las diferencias estructurales y conceptuales entre el arte previo y la presente invención, y los efectos técnicos derivados de la estructura reclamada, el Despacho insiste tozudamente en la falta de nivel inventivo, pero no fundamenta su análisis según lo estipulado en la Guía de la SIC, ya que éste debe basarse únicamente en si existen **sugerencias explícitas y suficientes** en el arte previo que indicarían de manera clara cómo desarrollar de manera obvia el rAAV aquí reclamado. Como se demostró con anterioridad no existen tales sugerencias explícitas y suficientes, por el contrario, el Despacho falla en explicar por qué D2 sería relevante para una persona que toma como base las enseñanzas de D1 como un todo, incluyendo el hecho no menor de la cardiotoxicidad demostrada en D1 y la solución que dicho documento da para evitarla.

Así, la única forma en que una persona medianamente versada en la materia podría llegar al vector de la presente invención, sería al realizar un análisis en retrospectiva una vez conoce la invención aquí reclamada. Sin embargo, el estudio de solicitudes de patente que conduzca a ese tipo de conclusiones anticipadas corresponde abiertamente a un análisis conocido en el ámbito de patentes como “**análisis hindsight**” o en retrospectiva. Para entender el análisis equivocado que realiza el Despacho, podemos citar nuevamente el MAP, que indica

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.

claramente que “...la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...(La SIC) debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”⁴ (mi subrayado). Por ende, no es apropiado anticiparse a los resultados presentados por la invención, ya que así, siempre resultará "obvio" todo objeto de una solicitud de patente, pues inevitablemente esta parecerá derivada de la teoría en que se basa su desarrollo, sin dar mayor importancia al trabajo, intelecto y creatividad involucrados en la invención para llegar a la solución del problema planteado en la solicitud.

En este sentido, el Despacho no reconoce el nivel inventivo de la presente invención debido a una búsqueda acomodada y subjetiva de las características esenciales reclamadas en D1 y D2, sin considerar adecuadamente si el arte previo, **entendido como un todo (incluyendo los resultados desfavorables y la soluciones que esos mismos documentos dan a los mismos)**, comprende sugerencias claras y evidentes que guíen inequívocamente a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención de manera obvia. Y además ignorando **resultados importantes que señalan claramente la imprevisibilidad de los efectos técnicos asociados con la presente invención.** A partir de lo anterior, el análisis en retrospectiva se hace evidente ya que, como se ha señalado anteriormente, una persona medianamente versada en la materia no seleccionaría el tMCK de D2 en la construcción de D1 que comprende el gen de la calpaína 3, sobre la base de su actividad, sino valiéndose del beneficio de un análisis retrospectivo.

En vista de los argumentos plateados, de las diferencias entre el arte previo citado y el rAAV que comprende los nucleótidos 1 a 3977 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, y éste debe ser reconocido por el Despacho.

v) En conclusión, a la luz de la clara evidencia en favor del nivel inventivo suministrada anteriormente, la invención no habría podido ser dilucidada ni mucho menos prevista a partir de la información aportada por los documentos citados. La persona medianamente versada en la materia no habría encontrado sugerencia o motivación alguna que la condujera directamente a desarrollar el anticuerpo aquí reclamado.

⁴ Ibídem.

4. En este punto, y sólo a título ilustrativo no vinculante, deseo destacar que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, el derecho de patente ha sido concedido en la oficina EuroAsiatica de Patentes (202190155).

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

5. Finalmente, 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.