

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

Por la cual se deniega una Patente de Invención

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 24 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 28 de enero de 2021 con el N°NC2021/0000914, por RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "PRODUCTOS Y MÉTODOS DE VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS 2A", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2019/039893 del 28 de junio de 2019.

Que la solicitud fue publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 917 el 08 de febrero de 2021, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 21168 de 28 de diciembre de 2023, se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° NC2021/0000914 el 08 de mayo de 2024, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó las reivindicaciones 1 a 3 que reemplazan las originalmente presentadas. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

Que en el presente caso las reivindicaciones 1 a 3 incluidas en el radicado bajo el N° NC2021/0000914 el 08 de mayo de 2024, no cumplen los requisitos indicados. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de generar mecanismos que permitan tratar una de las distrofias musculares de cinturas más comunes en todo el mundo, LGMD2A, generada por las mutaciones en el gen calpaína 3 (CAPN3).

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea virus adenoasociados recombinantes (rAAV) que codifican una proteína con actividad de calpaína 3 (CAPN3), que comprende la secuencia de polinucleótidos de la SEQ ID NO: 1.

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 29 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:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US20160058890	“Selective gene therapy expression system”	3 de marzo de 2016
D2	WO2017180976	“Adeno-associated virus vector delivery of b-sarcoglycan and microrna-29 and the treatment of muscular dystrophy”	19 de octubre de 2017

D1¹ divulga un sistema de expresión para administración sistémica que comprende una secuencia que codifica una proteína, permitiendo dicho sistema de expresión: la expresión a un nivel terapéuticamente aceptable de la proteína en los tejidos diana incluidos los músculos esqueléticos y/o el tejido nervioso periférico; y la expresión a un nivel tóxicamente aceptable de la proteína en tejidos distintos de los tejidos diana, especialmente en el corazón (Resumen).

D2² divulga vectores AAV recombinantes que comprenden una secuencia de polinucleótidos que comprende β-sarcoglicano y métodos para usar los vectores recombinantes para reducir o prevenir la fibrosis en un sujeto mamífero que padece una distrofia muscular (Resumen).

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.

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 (NC2021/0000914 del 08 de mayo de 2024) refiere a: *“Un virus adenoasociado recombinante (rAAV) que codifica una proteína con actividad calpaina3, que comprende la secuencia de polinucleótidos que comprende los nucleótidos 1 a 3977 de la SEQ ID NO: 1”*. 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
virus adenoasociado recombinante (rAAV) que codifica una proteína con actividad calpaina3 que comprende los nucleótidos 1 a 3977 de la SEQ ID NO: 1.	Vector de virus adenoasociado (AAV) recombinante que comprende: (Página 31, Reiv. 10). una primera repetición terminal invertida (ITR) de un vector AAV	Un virus adenoasociado recombinante rh.74 (rAAVrh.74) que comprende (Página 50, Reiv. 1 a 4). repeticiones terminales invertidas (ITR) de un vector

¹<https://patents.google.com/patent/US20160058890A1/en?q=US2016058890>

²<https://patents.google.com/patent/WO2017180976A1/en?q=WO2017180976>

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

	(Página 6, Párr. [0136]). el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK) (Página 4, Párr. [0085] - Página 31, Reiv. 7). Secuencia de nucleótidos que codifica la proteína con actividad de CAPN3 de SEQ ID NO: 7 (Página 31, Reiv. 4). una segunda repetición terminal invertida (ITR) de un vector AAV (Página 6, Párr. [0136]).	AAV que flanquean una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de interés (Página 16, Párr. [0062]). Un elemento de control específico del músculo ligado operativamente a una secuencia de polinucleótidos, tal como la creatina quinasa muscular (MCK) o la MCK truncada (tMCK) (Página 50, Reiv. 6). repeticiones terminales invertidas (ITR) de un vector AAV que flanquean una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína de interés (Página 16, Párr. [0062]).
--	--	---

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un sistema de expresión, tal como un vector viral adenoasociado (AAV) correspondiente a serotipos naturales (AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8 y AAV9), variantes funcionales de estos o serotipos artificiales (Página 6, Párr. [0135]). Preferiblemente, el sistema de expresión se inserta entre dos secuencias ITR del vector AAV (Página 6, Párr. [0136]). Además, se indica que, el sistema de expresión comprende: una secuencia que codifica la calpaína 3 puesta bajo el control de un promotor (Página 5, Párr. [0123 - 0124]). Entre los promotores aptos para músculos esqueléticos y/o tejido nervioso periférico que pueden expresarse en otros tejidos, especialmente en otros músculos se pueden citar los siguientes: el promotor de la desmina, preferentemente de secuencia SEQ ID NO: 11, el promotor de la alfa-actina esquelética, el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK), el promotor sintético C5-12, la sinapsina I (Syn) o el promotor de CK6 entre otros (Página 4, Párr. [0085]).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y 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 dicha 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 cardíaco a partir de la administración sistémica de dicho vector a ratones con *CAPN3* inactivado (Ejemplo 11, Fig. 9).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el vector de virus adenoasociado (rAAV) recombinante divulgado en D1 con el fin de disminuir los efectos tóxicos generados en el musculo 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



Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

distrofia muscular, ya está divulgado en D2, que se refiere 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 (Página 15, Párr. [0058]). 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 (Página 16, Párr. [0062]). 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 (Página 23, Párr. [0083]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir un genoma de rAAV del serotipo AAVrh.74 bajo el control de un promotor apto para músculos esqueléticos tal como el promotor MCK o el promotor tMCK del D2 en el sistema de expresión que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica la calpaína 3 (CAPN3) puesta bajo el control de un promotor apto para músculos esqueléticos y/o tejidos nerviosos periféricos de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona una composición farmacéutica que comprende un sistema de expresión caracterizado por una secuencia de nucleótidos que codifica la calpaína 3 puesta bajo el control de un promotor apto para músculos esqueléticos y/o tejidos nerviosos periféricos un vehículo farmacéuticamente aceptable, preferiblemente adaptado para administración sistémica, por ejemplo, administración intravenosa (Página 6, Párr. [0141]).

Las reivindicaciones dependientes 2 y 3 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al producto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que carece de nivel inventivo.

Respuesta a los argumentos del solicitante

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

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que, dadas las modificaciones al capítulo reivindicatorio (Radicado bajo N° NC2021/0000914 del 08 de mayo de 2024), le asiste razón al solicitante cuando manifiesta que el virus adenoasociado recombinante (rAAV) que codifica una proteína con actividad calpaina3, que comprende la secuencia de polinucleótidos que comprende los nucleótidos 1 a 3977 de la SEQ ID NO: 1, puede comprender en modalidades adicionales de la invención cualquiera de las proteínas de cápside seleccionadas 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 o AAV rh.10. Así las cosas, el capítulo reivindicatorio modificado cumple con lo establecido en el Art. 30 D486.

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación al análisis de nivel inventivo de la solicitud en donde manifestó que: *“Sorprendentemente y contrario a lo que esperaba 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 (...).”

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que el análisis de nivel inventivo se realiza a partir de la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2, y no con base en las enseñanzas de un único documento, como lo fundamenta el solicitante, al resaltar a lo largo del memorial de respuesta, únicamente lo divulgado en D1. En este sentido, vale mencionar, que dicha anterioridad ya alertaba, sobre las dificultades relacionadas con los efectos colaterales (afectaciones en el corazón y músculos respiratorios), luego de la administración del vector AAV2/9-desm-CAPN3 (que expresa el gen CAPN3 impulsado por el promotor de desmina) y sugiere, que para superar estos inconvenientes, se deberían administrar construcciones de tipo AAV bajo el control de promotores aptos para músculos esqueléticos, entre los que se encuentra el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK) (Párr. [0085]). En este punto, es evidente que la persona normalmente versada en la materia ya estaría completamente motivada a superar dicho problema técnico, a partir de la utilización de diferentes tipos de vectores de virus adenoasociados recombinantes (rAAV), que no estuvieran bajo el control de promotores de desmina, sino que, por el contrario, estuvieran bajo el control de promotores aptos para músculos esqueléticos. Considerando lo anterior, es claro que si se toman en cuenta las enseñanzas de D2, se solucionaría dicha problemática relacionada con la cardiotoxicidad generada por la administración de vectores rAAV, en razón a que dicha documento ya sugería, en realizaciones particulares, la administración del vector rAAVrh.74.tMCK.hSGCB, el cual, de la misma manera que lo plantea el solicitante, emplea un virus adenoasociado recombinante (rAAV) con una proteína de cápside AAV rh74 bajo el control del promotor tMCK, el cual, luego de su administración no generó signos de toxicidad y logro expresión génica significativa del gen β -sarcoglicano con el propósito de reducir o revertir completamente la fibrosis muscular (Ejemplo 6, Párr. [00118]). Así las cosas, es evidente que D2, estando en el mismo campo técnico de la invención, motivaría de manera clara a la persona normalmente versada en la materia a

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

emplear un rAAV con una proteína de cápside AAV rh74 bajo el control del promotor tMCK y expresar diferentes genes asociados con distrofias musculares (MD), como el gen CAPN3 divulgado en D1.

Asimismo, el solicitante manifestó en referencia al análisis de nivel inventivo de la solicitud que: *“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 (...).”

Al respecto, esta Oficina nuevamente se permite aclarar, que contrario a lo manifestado por el solicitante, los efectos técnicos resaltados por el solicitante, relacionados con la ausencia de efectos tóxicos en el músculo cardiaco derivados de la administración sistémica del vector reclamado, no son inesperados ni sorprendentes, con base en lo sugerido en D2, puesto que dicha anterioridad, ya plantea en realizaciones particulares la generación de vectores rAAV útiles en el tratamiento de un sujeto humano que padece de distrofia muscular, en donde el ADN de AAV en los genomas de rAAV puede ser del serotipo AAVrh.74 (Página 16, Párr. [0062]) y, el promotor específico de musculo es el promotor tMCK. De hecho, D2 indica que el vector rAAVrh.74.tMCK.hSGCB fue administrado a ratones WT por vía intramuscular sin signos de toxicidad y se estableció que la expresión génica fue significativa y específica para los músculos esqueléticos diana, sin generar toxicidad en otros órganos fuera del objetivo tales como corazón, pulmones, hígado, riñones, bazo entre otros. Lo anterior, corroboró la bioseguridad y biodistribución específica de dicho rAAV (Ejemplo 6, Párr. [00118]). Por consiguiente, la ausencia de efectos tóxicos en el músculo cardiaco derivados de la administración sistémica de un vector rAAVrh.74 bajo el control de un promotor tMCK ya había sido divulgado en el estado de la técnica.

Por otra parte, esta Oficina le aclara al solicitante, que la configuración estructural de los polinucleótidos que caracteriza el vector AAVrh.74.tMCK.CAPN3 es completamente predecible a partir de la combinación de las enseñanzas de la pareja documental D1 y D2.

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

En este sentido, vale decir, 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 (Página 31, Reiv. 4 - Página 5, Párr. [0123 - 0124]). Con relación a D2, dicha anterioridad ya sugería el vector rAAVrh.74.tMCK.hSGCB empleado bajo el control del promotor tMCK (Ejemplo 6, Párr. [00118]), por lo que implícitamente tendría la misma configuración estructural del vector reclamado en la presente solicitud, diferenciándose por el gen que se busca expresar, sin embargo, la expresión del gen *CAPN3* en un vector AAV ya se encuentra divulgado en D1.

Adicionalmente, esta oficina le aclara al solicitante, que hace parte del quehacer rutinario de la persona capacitada en la materia técnica, en particular, en el campo de la terapia génica, el corregir la expresión defectuosa de diferentes genes, que incluyen por ejemplo, el gen *CAPN3* (implicado en una de las enfermedades hereditarias más comunes en todo el mundo, como es la distrofia muscular de cintura LGMD2A), empleando vectores de virus adenoasociados AAV, lo cual, como se ha menciona reiteradamente en la presente resolución, esta divulgado en D1, en donde se ha sugerido el uso de promotores aptos para músculos esqueléticos entre los que se encuentra el promotor de la creatina quinasa muscular (MCK), para evitar la cardiotoxicidad generada por la expresión del gen *CAPN3* impulsada por el promotor de desmina (Párr. [0085]). Ahora bien, D2 ya sugiere un constructo rAAVrh.74.tMCK.hSGCB que comprende el mismo vector empleado por el solicitante bajo el control del promotor tMCK (Ejemplo 6, Párr. [00118]), con la diferencia que expresa el gen *β -sarcoglicano*, en donde su expresión defectuosa está asociada, al igual que en la presente solicitud, a la aparición de la distrofia muscular de cintura LGMD. En este orden de ideas, es claro que sería un procedimiento rutinario para la persona capacitada en la materia técnica, el sustituir la secuencia de polinucleótidos que codifica el gen *β -sarcoglicano* del vector rAAVrh.74.tMCK.hSGCB de D2 por la secuencia de polinucleótidos que codifica el gen *CAPN3* expresado en un vector rAAV de D1, evaluando las implicaciones que podrían acarrear dichas modificaciones estructurales con respecto a la actividad biológica del rAAV, para llegar con gran probabilidad de éxito al mismo vector reclamado en la presente solicitud. En este punto, cabe resaltar, que contrario a lo manifestado por el solicitante, la mayoría de los elementos que constituyen el vector rAAV reivindicado, es decir, la proteína de cápside, las repeticiones terminales invertidas (ITR) y el promotor de MCK truncado (tMCK), así como el orden particular de la secuencia de polinucleótidos recombinante comprendido en dicho vector y su empaquetamiento, ya están sugeridos en el estado de la técnica.

Finalmente, se le aclara al solicitante que en la técnica se conocen los métodos adecuados para la transducción y reintroducción de células transducidas en un sujeto, en donde, las células pueden transducirse *in vitro* al combinar rAAV con células musculares en medios apropiados. Además, la evaluación de las células que tienen el ADN de interés se puede realizar mediante el uso de técnicas convencionales tales como transferencias Southern blot y/o PCR, o mediante el uso de marcadores seleccionables.

Adicionalmente, el solicitante argumentó respecto al análisis de nivel inventivo de la solicitud que: *“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*

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

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”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar que contrario a las afirmaciones del solicitante, D2 sí divulga una modalidad particular en donde el vector rAAVrh.74.tMCK.hSGCB fue administrado a ratones WT por vía intramuscular sin signos de toxicidad y, se estableció que la expresión génica fue significativa y específica para los músculos esqueléticos diana, sin generar toxicidad en otros órganos fuera del objetivo tales como corazón, pulmones, hígado, riñones, bazo entre otros. Lo anterior, corroboró la bioseguridad y biodistribución específica de dicho rAAV (Ejemplo 6, Párr. [00118]). Por consiguiente, D2 es un documento completamente relevante como estado de la técnica para afectar la patentabilidad de la presente invención, que no sugiere emplear vagamente un elemento de control específico del músculo a partir de una amplia lista de opciones de promotores, como lo intenta resaltar el solicitante, sino que, por el contrario, ejemplifica y motiva a la persona medianamente versada en la materia, a emplear un vector rAAV que comprende una proteína de cápside AAV rh.74 bajo el control del promotor tMCK, que demostró su efectividad en la reducción de la cardiotoxicidad inducida por la expresión de proteínas asociadas con la distrofia muscular de cintura LGMD.

En conclusión, esta Oficina reitera, que los efectos técnicos resaltados por el solicitante son completamente predecibles y, el producto reivindicado es un rAAV alternativo, sin que por ello se produzca un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado a la luz de la combinación de las enseñanzas de D1 y D2. En consecuencia, la presente invención se carece de altura inventiva.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a concesiones foráneas de la solicitud en donde manifestó que: *“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 EuroAsiática 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”.

Al respecto, esta Oficina se permite aclarar frente a las concesiones foráneas, que en materia de patentes imperan los principios de territorialidad, autonomía e independencia, de manera que cada país es autónomo al momento de conceder o denegar un privilegio de patente de invención, debido a que lo hace con base en sus propios análisis y exámenes de patentabilidad, las circunstancias del caso y, por supuesto, la normativa aplicable.

Resolución N° 50793

Ref. Expediente N° NC2021/0000914

Que de acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2021/0000914 el 25 de julio de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se modifica el título de la invención el cual quedará de la siguiente manera: "VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (RAAV) QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA CON ACTIVIDAD DE CALPAÍNA 3 (CAPN3)".

Con fundamento en las anteriores consideraciones, la Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO 1: Denegar la patente de invención a la solicitud que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), para la creación titulada:

"VIRUS ADENOASOCIADO RECOMBINANTE (RAAV) QUE CODIFICA UNA PROTEÍNA CON ACTIVIDAD DE CALPAÍNA 3 (CAPN3)"

ARTÍCULO 2: Notificar el contenido de la presente resolución a RESEARCH INSTITUTE AT NATIONWIDE CHILDREN'S HOSPITAL advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, ante la Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los diez (10) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 30 de agosto de 2024

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



Firmado digitalmente
por: CIELO ELAINNE
RUSINQUE URREGO
Fecha: 2024.08.30
23:02:45 COT
Razón: Validez jurídica.
Ubicación: Bogotá,
Colombia.