

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

Señor(a)
GENZYME CORPORATION

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“PRODUCCIÓN DE VECTORES ADENO-ASOCIADOS DE GRAN TAMAÑO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/026486.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 7 de abril de 2016.

PRIORIDAD(ES): 17/09/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/220,067.
08/04/2015, US (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA), 62/144,862.

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 (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 22 de agosto de 2019, bajo el número NC2017/0011344, por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486. Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 51 del radicado N° NC2017/0011344 del 22 de agosto de 2019.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de desarrollar mejores plataformas de producción para vectores de gran tamaño que permitan la generación de rendimientos robustos con suficiente calidad.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método para producir una partícula de virus adeno-asociado (AAV) que comprende un genoma de AAV recombinante de gran tamaño, cuyo método comprende a) cultivar una línea celular productora de AAV en condiciones que generan partículas rAAV, en donde la línea celular productora de AAV comprende i) ácido nucleico que codifica los genes rep y cap de AAV, y ii) un genoma de rAAV, en donde el genoma de rAAV es mayor que aproximadamente 4,7 kb; b) proporcionar funciones auxiliares de AAV; y c) recoger las partículas rAAV que comprenden genomas de rAAV de gran tamaño.

3. De la solicitud de patente

3.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1, 15, 26 y 39 carecen de sustento porque establecen que el genoma de rAAV es de hasta 9,4 kb, no obstante, sólo existe evidencia técnica para



Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

un tamaño máximo de 6,7 kb y tamaños de genoma mayores son inciertos. Se sugiere restringir las reivindicaciones a una generalización razonable de aquello obtenido y probado en el capítulo descriptivo.

- Las reivindicaciones 4, 17, 38 y 50 no son claras porque son dependientes de las reivindicaciones 5, 18, 40 y 52, respectivamente; lo cual carece de sentido. Asimismo, la reivindicación 21 tampoco es clara porque es dependiente de las reivindicaciones 17-22, siendo dependiente de sí misma y de una reivindicación posterior. Se sugiere realizar las correcciones necesarias.
- La reivindicación 15 no es clara porque carece de una correcta redacción, omite conectores y se emplean de forma inadecuada los números gramaticales, puesto que señala *“Una composición que comprende partículas rAAV en la que al menos 45% de la partícula rAAV encapsida un genoma de rAAV es 5,4 kb - 9,4kb”*. Se sugiere hacer las correcciones a que haya lugar.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 8 de abril de 2015 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
D2	WO 2015/038625	“Adeno-associated virus Factor VIII vectors”	19 de marzo de 2015
D3	Lu et al., Human Gene Therapy	“Complete Correction of Hemophilia A with Adeno-Associated Viral Vectors Containing a Full-Size Expression Cassette”	01 de junio de 2008

El documento D2¹ divulga vectores de virus adeno-asociados (AAV) del Factor VIII mejorados, incluyendo vectores FVIII que producen un polipéptido de FVIII funcional y vectores AAV FVIII con alta actividad de expresión (Abstract).

El documento D3² divulga el diseño de un vector AAV de FVIII con un promotor de tamaño completo y la evaluación de su efectividad en un modelo de hemofilia A (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 2).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Novedad (Art 16 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Un método para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de AAV recombinante (rAAV) de gran tamaño, comprendiendo el método (...)”* (Radicado N° NC2017/0011344 del 22 de agosto de 2019).

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

1 <https://patents.google.com/patent/WO2015038625A1/en?q=WO+2015038625>
2 Lu, H., Chen, L., Wang, J., Huack, B., Sarkar, R., Zhou, S., Xu, R., Ding, Q., Wang, X., Wang, H., Xiao, W. (2008). Complete correction of hemophilia A with adeno-associated viral vectors containing a full-size expression cassette. *Hum Gene Ther.* 19(6). Recuperado desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2596974/>

Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

Características esenciales	D3
Un método para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de AAV recombinante (rAAV) de gran tamaño, comprendiendo el método	Un método para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de AAV recombinante (rAAV) de gran tamaño (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2, Figura 1A)
a) cultivar una línea celular productora de AAV en condiciones para generar partículas rAAV, en el que la línea celular productora de AAV comprende i) ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV, y ii) un genoma de rAAV de gran tamaño, en el que el genoma de rAAV es 5,4 kb - 9,4kb	Cultivar células 293 en botellas roller La línea celular se cotransfecta con un plásmido de AAV que comprende los genes rep de AAV2 y cap de AAV8 (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2) y un vector de AAV-FVIII, que comprende el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de transtiretina y una secuencia de poliA sintética (pAAV-TTR-FVIII) o un vector de AAV-FVIII, que comprende el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de citomegalovirus y una secuencia de poliA de la hormona de crecimiento bovino. El AAV tiene un tamaño de 5.7 kb (pAAV-CB-FVIII) (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A).
b) proporcionar funciones auxiliares de AAV por adenovirus, HSV o baculovirus	Transfectar las células con un plásmido auxiliar de adenovirus (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2)
c) recoger las partículas rAAV que comprenden genomas de rAAV de gran tamaño	Purificar las partículas de AAV mediante dos rondas de ultracentrifugación con cloruro de cesio (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales del método de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, que se refiere a un método para producir partículas de AAV que comprende cultivar células 293 en botellas roller, transfectar las células con un plásmido de AAV que comprende los genes rep de AAV2 y cap de AAV8 (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2), transfectarlas con un vector de AAV-FVIII que comprende el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de transtiretina y una secuencia de poliA sintética (pAAV-TTR-FVIII) o con un vector de AAV-FVIII que comprende el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de citomegalovirus y una secuencia de poliA de la hormona de crecimiento bovino, donde los vectores de AAV-FVIII tienen un tamaño de 5.7 kb (pAAV-CB-FVIII) (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A); transfectar las células con un plásmido auxiliar de adenovirus (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2) y purificar las partículas de AAV mediante dos rondas de ultracentrifugación con cloruro de cesio (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 15 consiste en: “Una composición que comprende (...)” (Radicado N° NC2017/0011344 del 22 de agosto de 2019).

Tabla 2. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D3
Una composición que comprende partículas rAAV	Composición que comprende el vector AAV y solución salina 0.9% (Pág. 649, Col. Der., Párrs. 5-6, Pág. 650, Col. Izq., Párr. 1)
en la que al menos 45% de la partícula rAAV encapsida un genoma de rAAV es 5,4 kb - 9,4kb	La partícula comprende el vector AAV-CB-FVIII o AAV-TTR-FVIII, que tienen un tamaño de 5.7 kb (Pág. 649, Col. Der., Párrs. 5-6, Pág. 650, Col. Izq., Párr. 1, Fig. 1A)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la composición de la reivindicación 15 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, que se refiere a una composición que comprende partículas de AAV y solución salina 0.9%, donde la

Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

partícula comprende el vector AAV-CB-FVIII o AAV-TTR-FVIII, que tienen un tamaño de 5.7 kb (Pág. 649, Col. Der., Párrs. 5-6, Pág. 650, Col. Izq., Párr. 1, Fig. 1A). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 16 a 25 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 26 consiste en: *“Una línea celular para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de AAV recombinante de gran tamaño, comprendiendo la línea celular (...)”* (Radicado N° NC2017/0011344 del 22 de agosto de 2019).

Tabla 3. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D3
Una línea celular para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de AAV recombinante de gran tamaño, comprendiendo la línea celular	Una línea de células 293 que comprende el vector AAV8-TTR-FVIII o AAV8-CB-FVIII (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2)
a) ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV	La línea celular se cotransfecta con un plásmido de AAV que comprende los genes <i>rep</i> de AAV2 y <i>cap</i> de AAV8 (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2)
b) un genoma de rAAV de gran tamaño, en el que el genoma de rAAV es 5,4 kb – 9,4kb	Comprende un vector de AAV-FVIII que contiene el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de transtiretina y una secuencia de poliA sintética (pAAV-TTR-FVIII) o un vector de AAV-FVIII, que comprende el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de citomegalovirus y una secuencia de poliA de la hormona de crecimiento bovino. El AAV tiene un tamaño de 5.7 kb (pAAV-CB-FVIII) (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A)
en donde la línea celular productora se deriva de células de primates, células HeLa, células 293, células A549 o células Perc.6	Se deriva de células 293 (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2)

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la línea celular de la reivindicación 26 habían sido divulgadas previamente en el documento D3, que se refiere a una línea celular derivada de células 293 que comprende composición que comprende un plásmido de AAV que comprende los genes *rep* de AAV2 y *cap* de AAV8 y un vector de AAV-FVIII que contiene el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de transtiretina y una secuencia de poliA sintética (pAAV-TTR-FVIII) o un vector de AAV-FVIII, que comprende el gen del factor VIII con una delección del dominio B, un promotor de citomegalovirus y una secuencia de poliA de la hormona de crecimiento bovino, donde el AAV tiene un tamaño de 5.7 kb (pAAV-CB-FVIII) (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 27 a 38 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

La reivindicación 39 consiste en: *“Una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende (...)”* (Radicado N° NC2017/0011344 del 22 de agosto de 2019).

Tabla 4. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica

Características esenciales	D2
Una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende	Una partícula de AAV que comprende (Pág. 42, Reiv. 4)

Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

un genoma de rAAV de gran tamaño encapsidado por una cápside de AAV, en la que el genoma de rAAV es 6 kb – 9,4 kb	Un vector que comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I)
---	---

De acuerdo con la tabla anterior, las características esenciales de la partícula de la reivindicación 39 habían sido divulgadas previamente en el documento D2, que se refiere a una partícula de AAV que comprende un vector que comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I). Por lo tanto, la materia reivindicada no es nueva.

Las reivindicaciones dependientes 40 a 50 tampoco cumplen con el requisito de novedad.

5.2. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 51 consiste en: “La partícula de AAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-46, en la que el genoma de rAAV de gran tamaño comprende de 5’ a 3’ (...)” (Radicado N° NC2017/0011344 del 22 de agosto de 2019).

Tabla 5. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2
La partícula de AAV de una cualquiera de las reivindicaciones 39-46, en la que el genoma de rAAV de gran tamaño comprende de 5’ a 3’:	Una partícula de AAV que comprende (Pág. 42, Reiv. 4)
(i) una ITR de AAV2, un promotor de mTTR, un intrón sintético, un transgén que codifica FVIII humano, una secuencia de poliadenilación sintética, y una ITR de AAV2; (ii) una ITR de AAV2, un promotor de mTTR, un intrón sintético, un transgén que codifica FVIII humano que comprende una delección del dominio B, una secuencia de poliadenilación sintética, y una ITR de AAV2; (iii) una ITR de AAV2, un promotor de mTTR, un intrón sintético, un transgén que codifica FVIII humano, una secuencia de poliadenilación sintética de hormona del crecimiento bovina, y una ITR de AAV2; o (iv) una ITR de AAV2, un promotor de mTTR, un intrón sintético, un transgén que codifica FVIII humano que comprende una delección del dominio B, una secuencia de poliadenilación sintética de hormona del crecimiento bovina, y una ITR de AAV2	Un vector que comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I), donde el constructo comprende: una ITR 5’ de AAV2, dos copias del HCR de ApoE, dos copias del potenciador de macroglobulina, el promotor de hAAT, el segundo intrón modificado de β globina humana, una secuencia de FVIII optimizada por codón, una secuencia de poliA de bGH y una ITR 3’ de AAV2 (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I)

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 51 porque divulga una partícula de AAV que comprende un vector que comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I), donde el constructo comprende: una ITR 5’ de AAV2, dos copias del HCR de ApoE, dos copias del potenciador de macroglobulina, el promotor de hAAT (alfa-1-antitripsina humana), el segundo intrón modificado de β globina humana, una secuencia de FVIII optimizada por codón, una secuencia de poliA de bGH (hormona del crecimiento bovina) y una ITR 3’ de AAV2 (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I).

Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 51 y la partícula de AAV divulgada en D2 consiste en que la partícula reclamada en la solicitud comprende un promotor de mTTR.

No hay efecto asociado a incluir un promotor mTTR, puesto que no existen pruebas técnicas para una partícula que comprenda un genoma de AAV de 6 a 9.4 kb y que adicionalmente comprenda un promotor de mTTR, un transgén de FVIII, una poliA de hormona del crecimiento bovina e ITRs de AAV2. Lo anterior, teniendo en cuenta que los vectores que comprenden dichos elementos tienen un tamaño máximo de 5.4 kb (Ejemplo 2 a 5 de la descripción), mientras que los de más de 6 kb expresan SEAP y no el gen de FVIII (Ejemplo 6). Por lo cual, no es posible asociar los datos proporcionados en la descripción con la materia tal como se reclama.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la partícula conocida en D2 con el fin de obtener una partícula de AAV alternativa?

Sin embargo, el incluir un promotor mTTR, ya está divulgado en el documento D2 que menciona que los vectores AAV pueden comprender elementos reguladores de la transcripción específicos del hígado, entre los que se encuentra el promotor de tiretina de ratón (mTTR) (Pág. 4, [0012]; Pág. 5, Párr. [0023]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir un elemento regulador de la transcripción, tal como el promotor mTTR en la partícula de AAV como lo sugiere el documento D2, para así llegar al objeto de la reivindicación 51. Por lo cual se considera obvia.

6. Conclusión con respecto a novedad y/o nivel inventivo

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO 2015/038625	39 a 50	Novedad
		51	Nivel Inventivo
D3	Lu et al., Human Gene Therapy	1 a 38	Novedad

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Respecto a las objeciones por falta de novedad, el solicitante argumenta que “(...) *Tal como se ha indicado previamente, las antiguas reivindicaciones 1, 17, 28 y 42 (reivindicaciones independientes) han sido modificadas para recitar que el genoma de rAAV es 5.4 kb - 9.4 kb o 6 kb - 9.4 kb.*

Es de resaltar que los documentos D1 y D2 no divulgan información alguna con respecto a las partículas de AAV que tienen un tamaño de genoma de 5.4 kb - 9.4 kb o 6 kb - 9.4 kb. En consecuencia, las reivindicaciones 1, 17, 28 y 42, (nuevas reivindicaciones 1, 15, 26 y 39) y las reivindicaciones que dependen de ellas son nuevas sobre D1 y D2 (...).”.

Frente a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas a las reivindicaciones, el documento D1 ya no afecta la novedad de la materia reclamada, por lo cual no fue tenido en cuenta en el presente examen de patentabilidad. Por otra parte, contrario a lo señalado por el solicitante, el



Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

documento D2 continúa afectando la novedad de la actual reivindicación 39, puesto que divulga partículas de AAV que tienen un tamaño de genoma de más de 6 kb, tal como se evidencia en el numeral 5 del presente oficio.

En cuanto a la afectación por nivel inventivo, el solicitante manifiesta que “(...) *se solicita tener en cuenta que la reivindicación 39 (antigua reivindicación 42), de la cual depende la renueva (sic) reivindicación 51 (antigua reivindicación 54), se ha modificado para recitar que el genoma de rAAV es de 6 kb a 9,4 kb y se ha cancelado la reivindicación 55.*

El documento D2 no menciona las partículas de AAV que tienen un tamaño de genoma de 6 kb a 9,4 kb, tal como se menciona actualmente en la reivindicación 39, de la que depende la reivindicación 51. Además, D2 enseña que ‘los vectores AAV sobredimensionados se truncan aleatoriamente en los extremos 5’, véase el párrafo [0094] de D2. Del mismo modo, Wu et al. (Wu et al., Molecular Therapy 2010, 18 (1): 80-86, adjunto al presente) enseñaron que ‘los genomas de vectores de AAV empaquetados nunca excedieron los 5.2 kb de longitud, independientemente del tamaño del vector codificado por el plásmido o el tipo de cápsida’ y que cuando se empaquetaron vectores que superaban los 5 kb, los genomas resultantes tenían una longitud heterogénea y se truncaban en el extremo 5’. Ver Wu et al. Resumen.

En consecuencia, un experto en la materia en el momento de la presentación efectiva de los datos de la presente solicitud no habría tenido una expectativa razonable de éxito al producir una partícula de AAV con un genoma de gran tamaño de 6 kb a 9,4 kb”.

Al respecto, esta Oficina desea aclarar que en primer lugar, el documento D2 no menciona en su párrafo [0094] que los vectores sobredimensionados se truncaron en sus extremos 5’:

[0094] Oversized AAV vectors with strong promoters were generated to increase expression of B domain and a3 domain deleted FVIII, and these constructs were generated with modified enhancer and/or promoter sequences. In some embodiments, the AAV FVIII vectors express a truncated functional FVIII. These constructs comprised one or more promoter and enhancer sequences such as ApoE HCR or fragments thereof, the μ -globulin enhancer or fragments thereof, the human alpha 1 antitrypsin promoter (hAAT) or fragments thereof, Serpin A enhancer or fragments thereof, the LP1 promoter enhancer or fragments thereof or macroglobulin enhancer or fragment thereof. These constructs comprise a polyadenylation sequence such as the bGH poly A sequence or the synthetic rabbit β -globin poly A sequence. In some embodiment, the constructs comprise an intron or fragments of an intron such as a hAAT intron or a human β -globin intron.

En segundo lugar, el documento Wu et al. no ha sido citado en el examen de patentabilidad y como se mencionó anteriormente, el documento D2 ya divulga partículas de AAV que tienen un tamaño de genoma de más de 6 kb y que expresan un gen de FVIII (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I), por lo cual, una persona normalmente versada en la materia sí tendría una expectativa razonable de éxito y se vería motivada a desarrollar una partícula como la que se reclama.



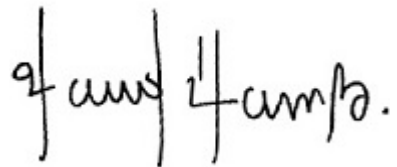
Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

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: i) el capítulo reivindicatorio, ii) la descripción de la invención a proteger, iii) o presenta un nuevo 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 y la Dirección de Nuevas Creaciones seguirá el procedimiento descrito en el numeral 1.2.2.5.1.

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.



MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

**INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD**

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0011344		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2016/026486		7 de abril de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
8 de abril de 2015				X					
Solicitante									
GENZYME CORPORATION									
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 51
Palabras clave utilizadas	Producer cell line, producer cell line method, AAV vector, oversize* genome, FVIII, dystrophin, dysferlin, CFTR, mTTR, large size genome
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 7/00, C12N 15/864, C12N 5/10, A61K 48/00

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° 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⁾
SIPI	-	-	-	-	-
ISA/EPO	Yuan et al.	01/05/2011	-	-	A
	Sarkar et al.	23/10/2003	-	-	A
	Lu et al.	01/06/2008	1 a 38	Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A, Pág. 649, Col. Der., Párrs. 5-6, Pág. 650, Col. Izq., Párr. 1	X
	Wu et al.	01/01/2010	-	-	A
	Grose et al.	15/06/2012	-	-	A
	Yan et al.	11/03/2015	-	-	A
	WO 2014/064277	01/05/2014	-	-	A
	Kyostio-Moore et al.	01/01/2016	-	-	P
ISA/EPO PatBase Orbit	WO 2015/038625	19/03/2015	39 a 51	Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 42, Reiv. 4, Fig. 4I	X,Y
ISA/EPO PatBase Orbit STN	US 2007/0042462	22/02/2007	-	-	A
ISA/EPO STN	Martin et al.	01/08/2013	-	-	A
STN	McIntosh et al.	25/04/2013	-	-	A

(1) Cita completa literatura no patente (LNP)

Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la

Yuan, Z., Qiao, C., Hu, P., Li, J., Xiao, X. (2011). A Versatile Adeno-Associated Virus Vector Producer Cell Line Method for Scalable Vector Production of Different Serotypes. *Human Gene Therapy*, 22(5), 613-624.

Oficio N° 890 de 22 de enero de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Sarkar, R., Tetreault, R., Gao, G., Wang, L., Bell, P., Chandler, R., Wilson, J. M., Kazazian, H. H. Jr. (2003). Total correction of hemophilia A mice with canine FVIII using an AAV 8 serotype. <i>Blood</i> . 103(4), 1253-1260. Lu, H., Chen, L., Wang, J., Huack, B., Sarkar, R., Zhou, S., Xu, R., Ding, Q., Wang, X., Wang, H., Xiao, W. (2008). Complete correction of hemophilia A with adeno-associated viral vectors containing a full-size expression cassette. <i>Hum Gene Ther</i> . 19(6), 648-654. Wu, Z., Yang, H., Colosi, P. (2010). Effect of genome size on AAV vector packaging. <i>Mol Ther</i> . 18(1), 80-86. Grose, W. E., Clark, K. R., Griffin, D., Malik, V., Shontz, K. M., Montgomery, C. L., Lewis, S., Brown, R. H. Jr., Janssen, P. M., Mendell, J. R., Rodino-Klapac, L. R. (2012). <i>PLoS One</i> . 7(6). 1-10. Yan, Z., Sun, X., Feng, Z., Li, G., Fisher, J. T., Stewart, Z. A., Engelhardt, J. F. (2015). Optimization of Recombinant Adeno-Associated Virus-Mediated Expression for Large Transgenes, Using a Synthetic Promoter and Tandem Array Enhancers. <i>Hum Gene Ther</i> . 26(6), 334-346. Kyostio-Moore, S., Berthelette, P., Piraino, S., Sookdeo, C., Nambiar, B., Jackson, R., Burnham, B., O’Riordan, C. R., Cheng, S. H., Armentano, D. (2016). The impact of minimally oversized adeno-associated viral vectors encoding human factor VIII on vector potency in vivo. <i>Molecular therapy. Methods & clinical development</i> . 3, 16006. Martin, J., Frederick, A., Luo, Y., Jackson, R., Joubert, M., Sol, B., Poulin, F., Pastor, E., Armentano, D., Wadsworth, S., Vincent, K. (2013). Generation and characterization of adeno-associated virus producer cell lines for research and preclinical vector production. <i>Hum Gene Ther Methods</i> . 24(4), 253-269. McIntosh, J., Lenting, P. J., Rosales, C., Lee, D., Rabbanian, S., Raj, D., Patel, N., Tuddenham, E. G., Christophe, O. D., McVey, J. H., Waddington, S., Nienhuis, A. W., Gray, J. T., Fagone, P., Mingozzi, F., Zhou, S. Z., High, K. A., Cancio, M., Ng, C. Y., Zhou, J., Morton, C. L., Davidoff, A. M., Nathwani, A. C. (2013). Therapeutic levels of FVIII following a single peripheral vein administration of rAAV vector encoding a novel human factor VIII variant. <i>Blood</i> . 121(17), 3335-3344.
(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: 10/01/2020	
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA	