

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

Señor(a)

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“TERAPIA GÉNICA PARA TRATAR HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2016/065984.

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 9 de diciembre de 2016.

PRIORIDADES: US 62/266,383 11 de diciembre de 2015.

US 62/269,440 18 de diciembre de 2015.

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. 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 19 del radicado N° NC2018/0007165 del 9 de julio de 2018.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener nuevas terapias médicas para el tratamiento de hipercolesterolemia homocigótica familiar (HoFH).

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente, el cual comprende un genoma de vector que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado.

2. Excepción de Patentabilidad (Art. 20 Decisión 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 5 y 11 a 19 no es patentable de acuerdo con el artículo 20 de la Decisión 486, toda vez que se refiere a que la composición *“es administrable al sujeto humano a través de una vena periférica por la infusión de una suspensión de un virus adenoasociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente a una dosis de (a) por lo menos aproximadamente 5×10^{11} copias del genoma (GC)/kg o (b) 2.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg a 7.5×10^{12} copias del genoma (GC)/kg de peso corporal del sujeto humano, según se determina por oqPCR o ddPCR”, así como “dicho sujeto humano es co-tratado con uno o más de un inhibidor de la PCSK9; una estatina; niacina; ezetimiba o secuestrantes de ácidos biliares.”*

3. Reivindicaciones relativas a un uso (Art. 14 Decisión 486)



Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

El uso de las reivindicaciones 4 y 8 a 10 no es patentable, de acuerdo con el artículo 14, teniendo en cuenta que se refiere *“porque el sujeto ha sido diagnosticado con FH homocigótica (HoFH)”*, *“porque el sujeto ha sido diagnosticado con HF heterocigótica (HeFH)”*, *“porque es adecuada para su uso en la reducción de uno o más de: LDL-colesterol, colesterol total y/o triglicéridos en ayuno en un sujeto humano, y/o la modificación de la tasa catabólica fraccional (FCR) de LDL apolipoproteína B (apoB) de la referencia inicial a un punto de tiempo seleccionado después de la administración de rAAV.”* Si bien el preámbulo de estas reivindicaciones menciona “una composición”, las características de dichas reivindicaciones corresponden al uso de estas composiciones.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

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

El solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0007165 el 9 de julio de 2018, tituló la invención como: “TERAPIA GÉNICA PARA TRATAR HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR”. Este título no se relaciona con el objeto de la solicitud contenido en la descripción y las reivindicaciones, por lo cual se sugiere el título siguiente: “COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN ADENOVIRUS MODIFICADO QUE CONTIENE UN ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA PARA UN RECEPTOR DE LDL HUMANO (hLDLR)”.

4.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

La reivindicación 1 no es clara, porque las expresiones “por lo menos” y “aproximadamente” se consideran términos imprecisos, no limitativos y que no permiten diferenciar la invención propuesta con respecto al estado de la técnica. Por lo tanto, se sugiere reemplazarlas por un valor o un rango más preciso.

La reivindicación 1 no es clara, porque en referencia a la condición (iv) en primer lugar se menciona “una dosis de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión”, lo cual hace referencia a una dosis que se relacionaría con un método de tratamiento. Por lo tanto, se sugiere omitir esta referencia a la dosis y reemplazarlo en términos que no se refieran a una dosis (por ejemplo una concentración, una cantidad fija, una unidad de dosificación).

La reivindicación 1 no es clara, porque la condición (iv) menciona que “una dosis de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV disminuye los niveles de colesterol en la referencia inicial en un modelo de ratón LDLR-/-Apobec-/- con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) en 25% a 75%”, lo cual corresponde a un resultado a alcanzar, más define la composición reclamada, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características esenciales que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Las reivindicaciones 6 y 7 no son concisas, porque estas reclaman las mismas características técnicas esenciales que ya fueron mencionadas en las reivindicaciones precedentes 2 y 3. Por tal razón se sugiere eliminar dichas reivindicaciones o incluir



Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

dentro de estas reivindicaciones otras características esenciales para la composición farmacéutica que se reclama.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de diciembre 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
D1	WO2015164778	LDLR variants and their use in compositions for reducing cholesterol levels	29 de octubre de 2015
D2	Kassim, et al. <i>Human Gene Therapy</i>	Adeno-Associated Virus Serotype 8 Gene Therapy Leads to Significant Lowering of Plasma Cholesterol Levels in Humanized Mouse Models of Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	17 de septiembre de 2012
D3	US2014348876	Stable aqueous formulations of adenovirus vectors	27 de noviembre de 2014

El documento D1¹ divulga un vector recombinante que tiene un casete de expresión que comprende un gen del receptor de lipoproteína de baja densidad humano modificado (hLDLR), en el que dicho gen hLDLR codifica un hLDLR modificado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen este vector y sus usos para reducir el colesterol y tratar la hipercolesterolemia familiar (Resumen).

El documento D2² divulga un proceso para corrección de hipercolesterolemia familiar heterocigótica en ratones humanizados, mediante la administración de un vector AAV8-hLDLR a dosis de 1.5×10^{11} copias del genoma (GC)/kg, lo cual produjo una reducción en el colesterol total y LDL, demostrando la seguridad y eficacia del vector AAV8-hLDLR específico del hígado en el tratamiento de modelos de ratones humanizados tanto hoFH como heFH (Resumen).

El documento D3³ divulga composiciones que comprenden un adenovirus y un polímero aniónico, que permite mejorar la estabilidad a largo plazo de la composición del vector. Se proporciona una formulación acuosa que comprende un vector de adenovirus y al menos un polímero aniónico, junto con métodos para la preparación de una formulación acuosa de adenovirus estable al almacenamiento (Resumen).

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

6.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición farmacéutica adecuada para infusión en una vena periférica en sujetos humanos, caracterizada porque comprende una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente en un regulador de pH de formulación, en donde: (a) el rAAV comprende un genoma de vector*

1 <https://patents.google.com/patent/WO2015164778A1/en?q=WO2015164778>

2 Kassim, S.H. Li, H. Bell, P. Somanathan, S. Lagor, W. Jacobs, F. Billheimer, J. Wilson, J.M. Rader, D.J. Adeno-Associated Virus Serotype 8 Gene Therapy Leads to Significant Lowering of Plasma Cholesterol Levels in Humanized Mouse Models of Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Human Gene Therapy*. 2013. 24(1): 19–26. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3555111/>

3 <https://patents.google.com/patent/US20140348876A1/en?q=US2014348876>

Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho genoma de vector empaquetado en una cápside de AAV8; (b) el regulador de pH de formulación comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero; y (c) uno o más de (...)” (Radicado N° NC2018/0007165 del 9 de julio de 2018).

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

Características esenciales	D1	D3
Una composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 18, párr. [00054] – pág. 20, párr [00060]; pág. 43 y 44, reiv. 1 – 12)	Una composición farmacéutica (Pág. 6, párr. [0072] – [0075])
Comprende una suspensión de virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho genoma de vector empaquetado en una cápside de AAV8	Comprende un vector de virus adenoasociado, el cual contiene un ácido nucléico que codifica para hLDLR, empaquetado en una cápside de AAV8 (reiv. 5 y 6)	Comprende un adenovirus para terapia génica (Pág. 6, párr. [0072])
El regulador de pH de formulación comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero	Comprende un diluyente buffer de fosfato (PBS) y otros excipientes	Comprende un buffer de fosfato y poloxámero como surfactante no iónico (Pág. 6, párr. [0081]; pág. 7, párr. [0087])
Comprende una o más de las condiciones: (i) el título de copias del genoma (GC) de rAAV que es de por lo menos 1 x 10 ¹³ GC/mL; (ii) el rAAV está por lo menos aproximadamente 95% libre de cápsides vacías según se determina por oqPCR o ddPCR; (iii) la relación de partículas vacías: llenas está entre 0:4 y 1:4; (iv) una dosis de 5 x 10 ¹¹ GC/kg de la suspensión de rAAV disminuye los niveles de colesterol en la referencia inicial en un modelo de ratón LDLR-/- Apobec-/- con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) en 25% a 75%	Comprende una cantidad entre 1.0 x 10 ⁹ GC y 1.0 x 10 ¹⁴ GC por unidad de dosificación	La concentración del adenovirus oscila entre 1 x 10 ⁷ copias/ml y 1 x 10 ¹³ copias/ml

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones farmacéuticas que comprenden un vector de virus adenoasociado, el cual contiene un ácido nucléico que codifica para hLDLR, empaquetado en una cápside de AAV8 en cantidad entre 1.0 x 10⁹ GC y 1.0 x 10¹⁴ GC por unidad de dosificación, cuyo vehículo consta de una solución buffer de fosfato (PBS) y otros excipientes (Pág. 18, párr. [00054] – pág. 20, párr [00060]; pág. 43 y 44, reiv. 1 – 12), donde el vector adenoasociado administrado se expresa de manera considerable, aún después de 30 días posteriores a su administración, reflejado en la reducción del porcentaje de colesterol en sangre (Fig. 2A - 2C y 5A – 5B).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D1, consiste en que las composiciones de la invención propuesta comprenden poloxámero dentro del vehículo.

Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

No se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en primer lugar no se demuestra la incidencia de la presencia del poloxámero en lo relacionado con mejoras sustanciales tanto en la estabilidad de la composición, y en segundo lugar, la invención propuesta refiere sus resultados en referencia a la expresión del gen de hLDLR y su consecuente reducción en los niveles de colesterol, lo cual se asocia al vector más no a la composición, y que dicha actividad ha sido también divulgada en el documento D1.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D1 para obtener composiciones alternativas de un vector de adenovirus asociado.

Sin embargo, el documento D3 divulga composiciones farmacéuticas estables que comprenden un adenovirus para terapia génica, en donde la composición comprende un vehículo que contiene una solución buffer de fosfato y un surfactante como poloxámero, donde el adenovirus se encuentra en cantidad entre 1×10^7 copias/ml y 1×10^{13} copias/ml. (Pág. 6, párr. [0072] – [0075], [0081]; pág. 7, párr. [0087]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas en el documento D1, incluyendo dentro del vehículo el poloxámero sugerido en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D1 refiere que el vector adenoasociado corresponde a AAV8.TBG.hLDLR y variantes de este (Pág. 29 y 30, ej. 3 y 4).

Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 6 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 1 consiste en: *“Una composición farmacéutica adecuada para infusión en una vena periférica en sujetos humanos, caracterizada porque comprende una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación deficiente en un regulador de pH de formulación, en donde: (a) el rAAV comprende un genoma de vector que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho genoma de vector empacado en una cápside de AAV8; (b) el regulador de pH de formulación comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero; y (c) uno o más de (...)”* (Radicado N° NC2018/0007165 del 9 de julio de 2018).

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

Características esenciales	D2	D3
Una composición farmacéutica	Composición farmacéutica (Pág. 19, abstract; pág. 20, col. izq.; pág. 21, col. der., <i>Results</i>)	Una composición farmacéutica (Pág. 6, párr. [0072] – [0075])
Comprende una suspensión de virus adenoasociado recombinante (rAAV) que comprende ITRs de AAV y una secuencia de ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho	Comprende el vector de virus adenoasociado AAV8.TBG.hLDLR	Comprende un adenovirus para terapia génica (Pág. 6, párr. [0072])

Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

genoma de vector empacado en una cápside de AAV8		
El regulador de pH de formulación comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero	Comprende un vehículo para ser inyectado	Comprende un buffer de fosfato y poloxámero como surfactante no iónico (Pág. 6, párr. [0081]; pág. 7, párr. [0087])
Comprende una o más de las condiciones: (i) el título de copias del genoma (GC) de rAAV que es de por lo menos 1×10^{13} GC/mL; (ii) el rAAV está por lo menos aproximadamente 95% libre de cápsides vacías según se determina por oqPCR o ddPCR; (iii) la relación de partículas vacías: llenas está entre 0:4 y 1:4; (iv) una dosis de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV disminuye los niveles de colesterol en la referencia inicial en un modelo de ratón LDLR-/- Apobec-/- con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de hipercolesterolemia familiar homocigótica (HoFH) en 25% a 75%	Comprende una cantidad entre 5×10^{10} GC y 5×10^{12} GC por unidad de dosificación	La concentración del adenovirus oscila entre 1×10^7 copias/ml y 1×10^{13} copias/ml

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones comprenden el vector AAV8.TBG.hLDLR que codifica para hLDLR, en cantidad entre 1.0×10^9 GC y 1.0×10^{14} GC por unidad de dosificación, cuyo vehículo consta de una solución buffer de fosfato (PBS) y otros excipientes (Pág. 19, abstract; pág. 20, col. izq.; pág. 21, col. der., *Results*), donde la administración de dicho vector y su consecuente expresión permite la disminución de colesterol y triglicéridos incluso durante 35 días (Pág. 22, Fig. 1A – 1D).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 con respecto a las composiciones divulgadas en el documento D2, consiste en que las composiciones de la invención propuesta comprenden un vehículo específico compuesto por un buffer de fosfato y poloxámero.

No se evidencia un efecto técnico asociado a esta diferencia, porque en primer lugar no se demuestra la incidencia del medio diluyente en lo relacionado con la estabilidad de la composición, y en segundo lugar, la invención propuesta refiere sus resultados en referencia a la expresión del gen de hLDLR y su consecuente reducción en los niveles de colesterol, lo cual se asocia al vector más no a la composición, y que dicha actividad ha sido también divulgada en el documento D2, incluso a menor cantidad de copias del gen por unidad de dosificación, se obtienen mejores resultados en lo que respecta a la disminución de colesterol y triglicéridos.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: Cómo modificar las composiciones divulgadas en el documento D2 para obtener composiciones alternativas de un vector de adenovirus asociado.

Sin embargo, el documento D3 divulga composiciones farmacéuticas estables que comprenden un adenovirus para terapia génica, en donde la composición comprende un vehículo que contiene una solución buffer de fosfato y un surfactante como poloxámero, donde el adenovirus se encuentra en cantidad entre 1×10^7 copias/ml y 1×10^{13} copias/ml. (Pág. 6, párr. [0072] – [0075], [0081]; pág. 7, párr. [0087]).

Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas en el documento D1, incluyendo dentro del vehículo el poloxámero sugerido en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2, 3, 6 y 7 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición farmacéutica de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. 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
D1	WO2015164778	1 a 3, 6 y 7	Nivel Inventivo
D2	Kassim, et al. <i>Human Gene Therapy</i>	1 a 3, 6 y 7	Nivel Inventivo
D3	US2014348876	1 a 3, 6 y 7	Nivel Inventivo

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.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES

Oficio N° 10850 de 31 de agosto de 2020

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0007165		Examen de patentabilidad							
		1°	X	2°		3°		Revoca	
Solicitud Internacional No. PCT/US2016/065984		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) 9 de diciembre de 2016							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO) 11 de diciembre de 2015				Prioridad X		Presentación			
Solicitante THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	4 y 8 a 10	Art. 15	-	Art. 20	5 y 11 a 19	Art. 25 (Falta de unidad de invención)	-		
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 – 3, 6 y 7					
Palabras clave utilizadas				Adenovirus and composition and hLDL and familiar hypercholesterolemie and AAV8 and poloxamer					
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda				CIP: C12N 15/86, A61K 48/00, C07K 14/705					
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⁾	
EPO	WO2015164778	29/10/2015	1 – 3, 6 y 7	Pág. 18, párr. [00054] – pág. 20, párr [00060]; pág. 43 y 44, reiv. 1 – 12				Y	
	Kassim et al ¹	17/09/2012	1 – 3, 6 y 7	Pág. 19, abstract; pág. 20, col. izq.; pág. 21, col. der., Results				Y	
	Wright et al ² US7282199	09/04/2005 16/10/2007	- -	- -				A A	
PATBASE	US2014348876	27/11/2014	1 – 3, 6 y 7	Pág. 6, párr. [0072] – [0075]; pág. 7, párr. [0087]				Y	
	US2004167088	26/08/2004	-	-				A	
	US2002094324	18/07/2002	-	-				A	
THE LENS	WO2015164723	29/10/2015	-	-				A	
	WO2011020118	17/02/2011	-	-				A	
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		1 Kassim, S.H. Li, H. Bell, P. Somanathan, S. Lagor, W. Jacobs, F. Billheimer, J. Wilson, J.M. Rader, D.J. Adeno-Associated Virus Serotype 8 Gene Therapy Leads to Significant Lowering of Plasma Cholesterol Levels in Humanized Mouse Models of Homozygous and Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. Human Gene Therapy. 2013. 24(1): 19 – 26							
		2 Wright, J.F. Le, T. Prado, J. Bahr-Davidson, J. Smith, P.H. Zhen, Z. Sommer, J.M. Pierce, G.F. Qu, G. Identification of Factors that Contribute to Recombinant AAV2 Particle Aggregation and Methods to Prevent Its Occurrence during Vector Purification and Formulation. <i>Molecular Therapy</i> . 2005. 12 (1); 171 – 178							
⁽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 de julio de 2020									
Examinador: DAYRON ALEXANDER RAMÍREZ REYES									

