

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre 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): US 62/220,067 17 de septiembre de 2015.

US 62/144,862 8 de abril 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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 20 de abril de 2020, 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 38 del radicado N° NC2017/0011344 del 20 de abril de 2020.

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. Título



Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

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° NC2017/0011344 el 3 de noviembre de 2017, tituló la invención como: “PRODUCCIÓN DE VECTORES ADENO-ASOCIADOS DE GRAN TAMAÑO”. Este título es general y no describe adecuadamente el objeto de la solicitud, por lo cual se sugiere el título siguiente: “MÉTODO PARA PRODUCIR VECTORES ADENO-ASOCIADOS DE GRAN TAMAÑO EMPLEANDO LÍNEAS CELULARES PRODUCTORAS”.

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- Las reivindicaciones 1 y 26 no son claras porque corresponden a reivindicaciones independientes que comprenden características opcionales al señalar que *“el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV, el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño, o el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se mantienen de forma estable en la línea celular productora, se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de forma estable en la línea celular productora y se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora”*. Cabe resaltar que, de la descripción se desprende que la característica *“el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño **se integran de forma estable** en el genoma de la línea celular productora”* (Subrayado y resaltado SIC) es esencial para la invención, puesto que forma parte de la solución al problema técnico a resolver. Se sugiere incluir esta característica esencial en las dos reivindicaciones y no presentarla como una característica opcional.
- La reivindicación 2 no es clara porque presenta un error tipográfico al indicar *“el genoma de rAAV d es 5,4 kb”*. Se sugiere eliminar la “d”.
- La reivindicación 15 carece de sustento porque no está probada la obtención mediante cualquier método de una composición que comprende partículas rAAV en la que al menos 45% de la partícula encapsida un genoma de gran tamaño. Solamente se presenta sustento para composiciones con dicho porcentaje de partículas de gran tamaño, obtenidas mediante el método específico de la invención. Se sugiere definir la composición en términos de su proceso de obtención.

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:



Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO 2015/038625	“Adeno-associated virus Factor VIII vectors”	19 de marzo de 2015
D3	Lu, H., et al., <i>Human Gene Therapy</i>	“Complete Correction of Hemophilia A with Adeno-Associated Viral Vectors Containing a Full-Size Expression Cassette”	22 de mayo 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. Nivel Inventivo (Art. 18 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 20 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D3	D2
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)	Un método para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) (Pág. 41, Reiv. 3)
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 5,4kb - 6,7kb	Cultivar células 293 en botellas roller (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2). 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-CBFVIII) (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A)	Cultivar una célula que ha sido transfectada con un vector AAV (Pág. 41, Reiv. 3). El vector comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 40, Reiv. 2, Fig. 4I)

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° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

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)	No menciona
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)	Recuperar la partícula de AAV recombinante del sobrenadante de la célula transfectada (Pág. 41, Reiv. 3)
en donde el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV, el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño, o el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se mantienen de forma estable en la línea celular productora, se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de forma estable en la línea celular productora y se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora	No menciona	Tanto el vector que comprende los LTRs 5' y 3' de AAV como los genes rep y cap se pueden integrar de forma estable en el ADN de las células productoras (Pág. 27, Párr. [00147])

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga 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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el método divulgado en D3 consiste en que en el método reclamado en la solicitud, el ácido nucleico que codifica genes *rep* y *cap* de AAV, el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño, o el ácido nucleico que codifica genes *rep* y *cap* de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se mantienen de forma estable en la línea celular productora, se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de forma estable en la línea celular productora y se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que la reivindicación menciona la característica esencial “*el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora*”, como una característica

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

opcional. Adicionalmente, el método divulgado en el documento D3 ya permite obtener partículas de virus adenoasociado (AAV) que comprenden un genoma de gran tamaño (Fig. 2) y que expresan una proteína funcional del FVIII (Fig. 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de gran tamaño conocido en D3 con el fin de obtener un método alternativo?

Sin embargo, el integrar de forma estable los genes rep y cap de AAV en el genoma de las células productoras, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a un método para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende cultivar una célula que ha sido transfectada con un vector AAV y recuperar la partícula de AAV recombinante del sobrenadante de la célula transfectada (Pág. 41, Reiv. 3). En una modalidad particular, el documento divulga que el vector comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 40, Reiv. 2, Fig. 4I). Asimismo, el documento señala que el vector que comprende los LTRs 5' y 3' de AAV y los genes rep y cap se pueden integrar de forma estable en el ADN de las células productoras (Pág. 27, Párr. [00147]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a integrar los genes rep y cap en el genoma de la célula productora como lo sugiere el documento D2 en el método divulgado en D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 2 a 14 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al método de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

La reivindicación 15 consiste en: “Una composición que comprende (...)” (Radicado N° NC2017/0011344 del 20 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D3	D2
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)	Una composición que comprende un vector AAV FVIII (Pág. 10, Párr. [0070], Pág. 42, Reiv. 8)
en la que al menos 45% de la partícula rAAV encapsida un genoma de rAAV de gran tamaño	No menciona	Una partícula que comprende el vector Proto 1, que tiene un tamaño de 4970 pb (4.9 kb) completamente empaquetado (Pág. 9, Párr. [0065], Pág. 13, Párr. [0083], Pág. 29, Párrs. [00152]-[00154], Pág. 38, Párr. [00200], Fig. 7)
en el que el tamaño del genoma de rAAV es de 5,4 kb - 6,7kb	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)	No menciona

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 15 porque divulga una composición que comprende partículas de AAV y solución salina 0.9%, donde 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).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y la composición divulgada en D3 consiste en que en la composición reclamada en la solicitud al menos 45% de la partícula rAAV encapsida un genoma de rAAV de gran tamaño.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que la composición divulgada en el documento D3 ya permite la expresión de la proteína del FVIII *in vivo*, disminuyendo los tiempos de coagulación en un ensayo aPTT (Pág. 652, Sección *Characterization of the performance of AAV factor VIII vectors with large genomes*, Fig. 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la composición conocida en D3 con el fin de obtener una composición alternativa?

Sin embargo, el incluir partículas de AAV completamente encapsidadas en una composición, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una composición que comprende un vector AAV FVIII (Pág. 10, Párr. [0070], Pág. 42, Reiv. 8), donde la partícula comprende específicamente el vector Proto 1, que tiene un tamaño de 4970 pb (4.9 kb) completamente empaquetado (Pág. 9, Párr. [0065], Pág. 13, Párr. [0083], Pág. 29, Párrs. [00152]-[00154], Pág. 38, Párr. [00200], Fig. 7).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a incluir las partículas de AAV completamente encapsidadas del documento D2 en la composición divulgada en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 15. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, el documento D2 menciona que la cápside puede ser de un serotipo AAV1, AAV2, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 o AAV13 (Pág. 23, Tabla 1, Pág. 27, Párr. [00145]).

Las reivindicaciones dependientes 16 a 25 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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 20 de abril de 2020).

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

Características esenciales	D3	D2
Una línea celular para producir una partícula de virus adenoasociado (AAV) que comprende un genoma de AAV	Una línea de células 293 que comprende el vector AAV8-TTR-FVIII o AAV8-CB-FVIII (Pág. 649, Col. Der., Párr. 2)	Una línea celular que comprende (Pág. 42, Reiv. 5)

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

recombinante de gran tamaño, comprendiendo la línea celular		
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)	No menciona
b) un genoma de rAAV de gran tamaño, en el que el genoma de rAAV es 5,4 kb – 6,7kb	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-CBFVIII) (Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Col. Der., Párrs. 1-2, Figura 1A)	Un vector AAV (Pág. 41, Reiv. 3). El vector comprende el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII que tiene un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 40, Reiv. 2, Fig. 4l)
en donde el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV, el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño, o el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se mantienen de forma estable en la línea celular productora, se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de forma estable en la línea celular productora y se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora	No menciona	Tanto el vector que comprende los LTRs 5' y 3' de AAV como los genes rep y cap se pueden integrar de forma estable en el ADN de las células productoras (Pág. 27, Párr. [00147])
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)	Las células pueden ser HEK293, HeLa, CHO, NSO, SP2/0, PER.C6, Vero, RD, BHK, HT 1080, A549, Cos-7, ARPE-19 o MRC-5 (Pág. 28, Párr. [00151])

El documento D3 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 26 porque divulga una línea celular derivada de células 293 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).

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 26 y la línea celular divulgada en D3 consiste en que el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV, el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño, o el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se mantienen de forma estable en la línea celular productora, se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de forma estable en la línea celular productora y se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora.

No se evidencia un efecto asociado a dicha diferencia, puesto que la línea celular divulgada en D3 ya permite expresar partículas de virus adenoasociado (AAV) que comprenden un genoma de gran tamaño (Fig. 2), donde el genoma de gran tamaño codifica una proteína funcional del FVIII (Fig. 3).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar la línea celular conocida en D3 con el fin de obtener una línea celular alternativa?

Sin embargo, el integrar de forma estable los genes rep y cap de AAV en el genoma de las células productoras, ya está divulgado en el documento D2 que se refiere a una línea celular que comprende un vector AAV (Pág. 41, Reiv. 3) que contiene el constructo DC172 2xHCR ATG FVIII con un tamaño de 6962 pares de bases (6.9 kb) (Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 40, Reiv. 2, Fig. 4I). El documento sugiere que el vector que comprende los LTRs 5' y 3' de AAV y los genes rep y cap se pueden integrar de forma estable en el ADN de las células productoras (Pág. 27, Párr. [00147]).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia, estaría motivada a integrar en el genoma los genes rep y cap de AAV como lo sugiere el documento D2 en la línea celular divulgada en el documento D3, para así llegar al objeto de la reivindicación 26. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 27 a 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la línea celular de la reivindicación 26, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

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	1 a 38	Nivel Inventivo
D3	Lu, H., et al., Human Gene Therapy	1 a 38	Nivel inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad de las reivindicaciones

El solicitante señala que: “(...) es claro que la presente invención cumple con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina (...)”.

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar su desacuerdo, puesto que aún persisten objeciones por falta de claridad y sustento, como se evidencia en el numeral 3.2 del presente oficio. Específicamente, la reivindicación 1 presenta características opcionales, que no restringen el alcance de esta y hacen prescindible una característica esencial de la invención, como lo es la integración de los genes rep y cap y el ácido nucleico que codifica el rAAV de gran tamaño en el genoma de la línea celular productora. Asimismo, la reivindicación 15 no se encuentra enteramente sustentada en la descripción, toda vez que se refiere a una composición que comprende al menos 45% de partículas que encapsidan un rAAV de gran tamaño, abarcando composiciones obtenidas mediante cualquier método. No obstante, solamente se presenta sustento para composiciones obtenidas mediante el método específico de la invención (Ejemplo 3).

Argumentos respecto al examen de novedad

El solicitante argumenta que:

“(…) El documento D3 describe la preparación de partículas de rAAV mediante la transfección de plásmidos en una línea celular. Como se señala en los Materiales y Métodos de D3, ‘El vector recombinante de AAV con el gen del factor VIII se produjo mediante el método de cotransfección con triple plásmido’ (ver D3, página 649, segundo párrafo). En el método de triple transfección para producir rAAV, se transfectan tres plásmidos separados en una línea celular, que incluye (1) un plásmido que codifica los genes rep y cap de AAV, (2) un plásmido auxiliar derivado de adenovirus y (3) el vector de rAAV a ser empaquetado. Una persona experta en la técnica también reconocería que los plásmidos permanecen como plásmidos una vez transfectados en una célula. Dichos plásmidos transfectados no se ‘mantienen de manera estable en la línea celular productora, se integran de manera estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de manera estable en la línea celular productora y se integran de manera estable en el genoma de la línea celular productora’, como se encuentra reclamado en las reivindicaciones actuales. En consecuencia, la reivindicación 1 y sus dependientes no son anticipadas por D3.

En contraste, la presente solicitud describe un método para producir partículas de rAAV utilizando una línea celular productora (‘PCL’ por sus siglas en inglés; ver, por ejemplo, página 56, líneas 6 a 25, y página 68, líneas 5 a 17 de la solicitud de patenta tal como fue presentada). Como se describe en los Ejemplos 3 y 4, el tamaño y la integridad de los genomas encapsidados de las partículas de rAAV producidas a través de una PCL se compararon directamente con las partículas producidas por transfección triple. Sorprendentemente, los rAAV producidos por PCL exhibieron un empaquetado superior de vectores AAV de gran tamaño. En particular, los vectores rAAV producidos por PCL fueron más propensos a estar sobredimensionados (ver Figura 8D) y más propensos a poseer extremos encapsidados de 5’ (ver Figuras 8C y 9C).

(…)

Además, D3 no enseña ‘en el que la línea celular productora de AAV comprende [...] un genoma de rAAV de gran tamaño, en el que el genoma de rAAV de gran tamaño es 5,4kb - 6,7kb’, como se requiere en la reivindicación 1. Aunque D3 intentó generar vectores AAV con genomas de 5,75 kb, D3 descubrió que la ‘secuencia de ADN en el virión parecía estar en el rango de 5 kb, muy por debajo del supuesto genoma del vector de 5,75 kb. Esto sugirió que hubo supresiones de



Oficio N° **14563** de **24 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

secuencias de vectores durante el proceso de encapsidación' (ver el párrafo que abarca las páginas 652 y 653 y la Figura 2). El documento D3 también afirma que 'la mayoría del ADN monocatenario empaquetado de pAAV-CB-FVIII fue de aproximadamente 5 kb. Se detectaron pocos ADNs de AAV en el rango de 5,75 kb. Estos resultados sugirieron que no todas las secuencias de vectores estaban completamente empaquetadas' (ver página 652, primer párrafo completo) (...)"

Frente a lo anterior, esta Oficina se permite aclarar que le asiste razón al solicitante por cuanto el documento D3 no menciona de forma explícita que el ácido nucleico que codifica los genes rep y cap y/o el genoma de gran tamaño se mantienen de manera estable en la línea celular productora, se integran de manera estable en el genoma de la línea celular productora, o se mantienen de manera estable en la línea celular productora y se integran de manera estable en el genoma de la línea celular productora. Sin embargo, cabe resaltar que la materia reivindicada carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D3 y D2, puesto que este último ya sugiere integrar de forma estable el ácido nucleico que codifica los genes rep y cap de AAV en el genoma de la célula productora (Pág. 27, Párr. [00147]).

En cuanto a los argumentos relacionados con el efecto técnico del método reclamado, es necesario precisar que aunque le asiste razón al solicitante, el método de la solicitud solamente presentó un efecto diferencial respecto al método de triple transfección cuando, tanto el ácido nucleico que codifica el genoma de gran tamaño como el ácido nucleico que codifica los genes rep y cap se integraron de forma estable en el genoma de la línea celular productora (Ejemplo 2) y no hay evidencia de un efecto mejorado cuando se insertan solamente los genes rep y cap o solamente el genoma de gran tamaño. En concordancia con lo anterior, no es posible asociar un efecto técnico a la materia tal como se reclama porque la característica esencial *"el ácido nucleico que codifica genes rep y cap de AAV y el ácido nucleico que codifica el genoma de rAAV de gran tamaño se integran de forma estable en el genoma de la línea celular productora"*, es opcional en las reivindicaciones.

Finalmente, respecto a lo divulgado en el documento D3, esta Oficina se permite aclarar que, dicho documento sí menciona que el genoma de AAV es mayor a 5,4 kb, puesto que, si bien la mayoría de los vectores producidos se encontraban cerca de los 5,0 kb, fue posible producir una cantidad suficiente de vectores de 5,75 kb para realizar pruebas *in vivo* (Pág. 652, Col. Der., Párr. 3). Por lo cual no le asiste razón al solicitante en este sentido.

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 el 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 de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.



Oficio N° **14563** de **24 de noviembre de 2020**

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

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° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2017/0011344		1°		2°		3°	X	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 38					
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, Z., <i>et al.</i>	01/05/2011	-	-			A		
	Sarkar, R., <i>et al.</i>	23/10/2003	-	-			A		
	Lu, H., <i>et al.</i>	22/05/2008	1 a 38	Pág. 649, Col. Izq., Párr. 4, Pág. 649, Col. Der., Párrs. 1-2, Pág. 649, Col. Der., Párrs. 5-6, Pág. 650, Col. Izq., Párr. 1, Figura 1A, Figura 2, Figura 3			Y		
	Wu, Z., <i>et al.</i>	01/01/2010	-	-			A		
	Grose, W., <i>et al.</i>	15/06/2012	-	-			A		
	Yan, Z., <i>et al.</i>	11/03/2015	-	-			A		
	WO 2014/064277	01/05/2014	-	-			A		
	Kyostio-Moore, S., <i>et al.</i>	01/01/2016	-	-			P		
ISA/EPO PatBase Orbit	WO 2015/038625	19/03/2015	1 a 38	Pág. 9, Párr. [0065], Pág. 10, Párr. [0070], Pág. 13, Párr. [0083], Pág. 17, Párr. [00103], Pág. 27, Párr. [00147], Pág. 28, Párr. [00151], Pág. 29, Párrs. [00152]-[00154], Pág. 38, Párr. [00200], Fig. 7, Fig. 4I, Pág. 40, Reiv. 2. Pág. 41, Reiv. 3, Pág. 42, Reiv. 5, Pág. 42, Reiv. 8			Y		
ISA/EPO PatBase Orbit	US 2007/0042462	22/02/2007	-	-			A		

Oficio N° 14563 de 24 de noviembre de 2020

Ref. Expediente N° NC2017/0011344

STN					
ISA/EPO STN	Martin, J., <i>et al.</i>	01/08/2013	-	-	A
STN	McIntosh, J., <i>et al.</i>	25/04/2013	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. <i>Nombre de la revista</i>. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	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. <i>Human Gene Therapy</i> , 22(5), 613-624.				
	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: 08/10/2020					
Examinador: TATIANA VARGAS RIVERA					