

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

Señor(a)

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA

TÍTULO DE LA SOLICITUD: ***“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN VIRUS ADENO-ASOCIADO RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN RECEPTOR DE LDL HUMANO (hLDLR)”***

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. Modificaciones presentadas (Art. 34 Decisión 486)

Se aceptan las modificaciones radicadas el 13 de enero de 2021, bajo el número N° NC2018/0007165, 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 9 del radicado N° NC2018/0007165 del 13 de enero de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener nuevas terapias médicas para el tratamiento de la 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.

3. De la solicitud de patente

3.1. 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



Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

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.

De acuerdo con la modificación presentada por el solicitante en el escrito radicado bajo el N° NC2018/0007165 del 13 de enero de 2021 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, se acepta el título siguiente: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE UN VIRUS ADENO-ASOCIADO RECOMBINANTE QUE COMPRENDE UN ÁCIDO NUCLEICO QUE CODIFICA UN RECEPTOR DE LDL HUMANO (hLDLR)".

3.2. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

- La reivindicación 1 no es clara porque define una composición farmacéutica en términos opcionales de sus ingredientes activos al indicar que esta podría comprender en el ítem (c) uno o más de los siguientes componentes: "(i) el título de copias del genoma (GC) de rAAV es de 1×10^{13} GC/mL o mayor; (ii) el rAAV está de 85% a 100% 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; y (iv) una unidad de dosificación de entre $2,5 \times 10^{12}$ copias de genoma (GC)/kg a $7,5 \times 10^{12}$ copias de genoma (GC)/kg de la suspensión de rAAV; o (v) una unidad de dosificación de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV". En este punto, se le aclara al solicitante que tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente no es posible establecer el alcance del objeto reclamado, y en consecuencia no es posible distinguir la invención del estado de la técnica. Se le sugiere al solicitante definir la composición farmacéutica en términos de sus características técnicas esenciales, es decir, mencionando sus componentes activos completos y demás ingredientes, en las proporciones y cantidades específicas propias de dicha composición.
- Las reivindicaciones 1, 4 y 9 no son claras porque definen una composición farmacéutica indicando que esta "(...) es adecuada para infusión en una vena periférica en sujetos humanos (...)" y "(...) es adecuada para administración en combinación con uno o más de un inhibidor de la PCSK9; una estatina; niacina; ezetimiba o secuestrantes de ácidos biliares", lo cual hace referencia implícita a un método de tratamiento de un sujeto y, por consiguiente, entra en el campo de la excepción a la patentabilidad que contempla el Art. 20 lit (d) D486. Se le sugiere al solicitante eliminar dichas referencias.
- Las reivindicaciones 2 y 5 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva que la composición farmacéutica comprende un rAAV tal como AAV8.TBG.hLDLR. Se le sugiere al solicitante unificar dicha característica técnica en una sola reivindicación.
- Las reivindicaciones 3 y 6 no son concisas porque reclaman de manera repetitiva que en la composición farmacéutica el regulador de pH de formulación es NaCl 180 mM, fosfato de sodio 10 mM, poloxámero 188 a 0.001% a pH 7.3. Se le sugiere al solicitante unificar dicha característica técnica en una sola reivindicación.

4. 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.



Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

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 x 10¹¹ 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).

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

5.1. 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 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 empaado en una cápside de AAV8 (...)”* (Radicado N° NC2018/0007165 del 13 de enero de 2021).

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° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

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

Características esenciales	D1	D3
Composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica (Pág. 18, Párr. [00054] – Pág. 20, Párr. [00060]; Pág. 43 y 44, Reiv. 1 – 12).	Composición farmacéutica (Pág. 6, Párr. [0072] – [0075]).
Una suspensión de rAAV de replicación deficiente en un regulador de pH de formulación, en donde: (a) el rAAV que comprende 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 empackado en una cápside de AAV8.	Comprende un vector de virus adenoasociado, el cual contiene un ácido nucleico que codifica para hLDLR, empaquetado en una cápside de AAV8 (Pág. 43 - Reiv. 5 y 6)	Comprende un adenovirus para terapia génica (Pág. 6, Párr. [0072]).
(b) el regulador de pH de formulación que 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 (Pág. 21, Párr. [00070]).	Comprende un buffer de fosfato y poloxámero como surfactante no iónico (Pág. 6, Párr. [0081]; Pág. 7, Párr. [0087]).
(c) (v) una unidad de dosificación de 5 x 10 ¹¹ GC/kg de la suspensión de rAAV.	Comprende una cantidad entre 1.0 x 10 ⁹ GC y 1.0 x 10 ¹⁴ GC por unidad de dosificación (Págs. 18 a 20, Párr. [00054 -00060]).	La concentración del adenovirus oscila entre 1 x 10 ⁷ copias/ml y 1 x 10 ¹³ copias/ml (Pág. 6, Párr. [0072] – [0075], [0081]; Pág. 7, Párr. [0087]).

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 nucleico que codifica para hLDLR, empaquetado en una cápside de AAV8 en una 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 (Págs. 18 a 20, Párr. [00054 - 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 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D1, consiste en que la composición reivindicada comprende poloxámero dentro del vehículo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la reivindicación independiente no reclama la composición farmacéutica, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, mencionando sus componentes activos y demás ingredientes, en las proporciones y cantidades específicas propias de dicha composición.

Por otro lado, el capítulo descriptivo no demuestra la incidencia de la presencia del poloxámero en lo relacionado con mejoras sustanciales en la estabilidad de la

Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

composición. Además, 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 AAV8.TBG.hLDLR (Pág. 58, Numeral. 8.4) más no a la composición, y que dicha actividad ha sido también divulgada en el documento D1 (Ejemplos 1 a 4; Fig. 2A - 2C y 5A – 5B).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar las composiciones farmacéuticas divulgadas en el documento D1 para obtener composiciones farmacéuticas de un vector de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) alternativas?

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba 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 una 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 de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) corresponde a AAV8.TBG.hLDLR y variantes de este (Pág. 29 y 30, ej. 3 y 4).

Las reivindicaciones dependientes 2 a 9 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 empaado en una cápside de AAV8 (...)”* (Radicado N° NC2018/0007165 del 13 de enero de 2021).

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

Características esenciales	D2	D3
Composición farmacéutica que comprende:	Composición farmacéutica (Pág. 19, Resumen; Pág. 20, Col. Izq.; Pág. 21, Col. Der., Resultados).	Composición farmacéutica (Pág. 6, Párr. [0072] – [0075]).
Una suspensión de rAAV de replicación deficiente en un regulador de pH de formulación, en donde: (a) el rAAV que comprende genoma de vector que comprende ITRs de AAV y una secuencia de	Comprende el vector de virus adenoasociado AAV8.TBG.hLDLR (Pág. 20, Col. Der. Materiales y métodos).	Comprende un adenovirus para terapia génica (Pág. 6, Párr. [0072]).

Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

ácido nucleico que codifica para un receptor de LDL humano (hLDLR) enlazado operablemente a un promotor específico del hígado, dicho genoma de vector empaçado en una cápside de AAV8.		
(b) el regulador de pH de formulación que comprende una solución acuosa de solución salina regulada en su pH con fosfato y un poloxámero.	Comprende un vehículo para ser inyectado (Págs. 20 y 21, Materiales y métodos).	Comprende un buffer de fosfato y poloxámero como surfactante no iónico (Pág. 6, Párr. [0081]; Pág. 7, Párr. [0087]).
(c) (v) una unidad de dosificación de 5 x 10 ¹¹ GC/kg de la suspensión de rAAV.	Comprende una unidad de dosificación de 5 x 10 ¹¹ GC/kg (Pág. 21, Col. Der. Resultados).	La concentración del adenovirus oscila entre 1 x 10 ⁷ copias/ml y 1 x 10 ¹³ copias/ml (Pág. 6, Párr. [0072] – [0075], [0081]; Pág. 7, Párr. [0087]).

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, porque divulga composiciones que comprenden el vector AAV8.TBG.hLDLR que codifica para hLDLR, en una 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. 19, Resumen; Pág. 20, Col. izq.; Pág. 21, col. der. Resultados), 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 y la composición farmacéutica divulgada en el documento D2, consiste en que la composición reivindicada comprende poloxámero dentro del vehículo.

No se evidencia un efecto técnico asociado a dicha diferencia, puesto que la reivindicación independiente no reclama la composición farmacéutica, en términos de sus características técnicas esenciales completas, es decir, mencionando sus componentes activos y demás ingredientes, en las proporciones y cantidades específicas propias de dicha composición.

Por otro lado, el capítulo descriptivo no demuestra la incidencia de la presencia del poloxámero en lo relacionado con mejoras sustanciales en la estabilidad de la composición. Además, 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 AAV8.TBG.hLDLR (Pág. 58, Numeral. 8.4) 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 (Págs. 21 y 22 – Resultados – Fig. 1).

Sin embargo, el documento D3 ya divulgaba 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 una cantidad entre 1 x 10⁷ copias/ml y 1 x 10¹³ copias/ml. (Pág. 6, Párr. [0072] – [0075], [0081]; Pág. 7, Párr. [0087]).

Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a modificar las composiciones divulgadas en el documento D2, 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 a 9 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.

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
D1	WO2015164778	1 a 9	Nivel Inventivo
D2	Kassim, <i>et al. Human Gene Therapy</i>	1 a 9	Nivel Inventivo
D3	US2014348876	1 a 9	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

Argumentos respecto a la claridad del capítulo reivindicatorio modificado (Radicado N° NC2018/0007165 del 13 de enero de 2021).

El solicitante argumenta que: *“Teniendo en cuenta los argumentos anteriormente expuestos, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con el presente memorial supera por completo las objeciones de el Señor Examinador y, por ende, cumple a cabalidad con lo estipulado por el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000”.*

Al respecto, esta Oficina se permite indicar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, el capítulo reivindicatorio aun no cumple completamente con lo establecido en el Art. 30 D386. En particular la reivindicación independiente no es clara, dado que, pretende reclamar una composición farmacéutica en términos opcionales de sus componentes, al afirmar que esta podría comprender uno o más de: *“(i) el título de copias del genoma (GC) de rAAV es de 1×10^{13} GC/mL o mayor; (ii) el rAAV está de 85% a 100% 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; y (iv) una unidad de dosificación de entre $2,5 \times 10^{12}$ copias de genoma (GC)/kg a $7,5 \times 10^{12}$ copias de genoma (GC)/kg de la suspensión de rAAV; o (v) una unidad de dosificación de 5×10^{11} GC/kg de la suspensión de rAAV”.* Así las cosas, se le reitera al solicitante que tal y como se encuentra definida la reivindicación independiente no es posible establecer el alcance del objeto reclamado, y en consecuencia no es posible distinguir la invención del estado de la técnica.

Argumentos respecto al Nivel Inventivo de la solicitud.

El solicitante afirma que: *“En este sentido, me permito señalar que si aun cuando D1 describe una solución amortiguadora de formulación que comprende solución salina amortiguada con fosfato (ver página 19, párrafo [00057] de D1), D1 no enseña ni sugiere la composición con las características mencionadas en la reivindicación 1, en particular:*

Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

- ✓ la presencia de poloxámero,
- ✓ el título de copias de genoma (GC) mencionado,
- ✓ la ausencia de cápsides vacías mencionada, o
- ✓ la relación de cápsides vacías:llenas.

De este modo, contrario a lo señalado por el examinador, la invención presenta más de una diferencia con las enseñanzas de D1.

De forma similar, D2 tampoco describe una formulación de amortiguador que comprenda una solución acuosa de amortiguador de fosfato y poloxámero, las ausencia de cápsides vacías, o la relación de cápside vacía:llena que se menciona en la reivindicación 1 presentada junto a este memorial”.

Al respecto, esta Oficina se permite manifestar que contrarias a las afirmaciones del solicitante, las mencionadas diferencias establecidas con respecto a los documentos D1 y D2 relacionadas con: (i) el título de copias de genoma (GC); (ii) la ausencia de cápsides vacías; y (iii) la relación de cápsides vacías: llenas, no aplican, dado que, tal y como se encuentra redactado el ítem (c) de la reivindicación independiente, es decir en términos de “uno o más”, dichos componentes de la composición farmacéutica son opcionales y podrían no hacer parte de la materia reclamada. Por consiguiente, la única diferencia entre los documentos D1/D2 y la presente invención, corresponde a la presencia de poloxámero.

Por otro lado, cabe resaltar que el documento D2 menciona que las partículas del vector AAV se purificaron utilizando gradientes de iodixanol y cita a Lock *et al.*, 2010⁴, en donde dicho artículo, menciona que el rAAV8 presenta un 4.4% de cápsides vacías y una relación de partículas vacías:llenas que está dentro del rango mencionado en el numeral (ii) del componente (c) de la reivindicación independiente. En consecuencia, dichas características de la composición farmacéutica reclamadas el ítem (c) numerales (ii) y (iii) de la presente invención, no pueden ser consideradas como diferencias con respecto al documento D2, dado que, están implícitas en la mencionada anterioridad.

El solicitante manifiesta que: “Ahora bien, aunque es cierto que D2 describe una dosis de 5x10¹¹ GC/kg que proporciona resultados estadísticamente significativos, este documento también señala que “se puede lograr una corrección completa con dosis tan bajas como 5x10¹² GC/kg” (página 24, columna derecha, último párrafo de D2). En vista de lo anterior, no sería obvio para un experto en la técnica usar una unidad de dosificación como se reclama en la reivindicación 1 modificada.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, aun si se combinaran las enseñanzas de D1 y D2, un experto en la técnica no llegaría en la invención como se describe en la reivindicación 1 (...).

Por lo tanto, la persona normalmente versada en la materia no habría considerado las enseñanzas de D3 en búsqueda de complementar las enseñanzas de D1 o D2 para llegar a una formulación de rAAV adecuada para infusión en venas periféricas de sujetos humanos como se describe en la reivindicación 1, y, por lo tanto, no

⁴Lock, M., Alvira, M., Vandenberghe, L.H., et al. (2010). Rapid, simple, and versatile manufacturing of recombinant adenoassociated viral vectors at scale. *Hum. Gene Ther.* 21, 1259–1271.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2957274/pdf/hum.2010.055.pdf>



Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

habría llegado al inclusión de un poloxámero y solución salina amortiguada con fosfato. Asimismo, las enseñanzas del documento D3 tampoco permiten solventar las restantes diferencias entre la materia reclamada y los documentos D1 o D2, como lo son la cantidad de cápsidas vacías o la relación de cápsidas vacías:llenas”.

Al respecto, esta Oficina se permite indicar que a pesar de que las anterioridades D1 y D2 no sugieren explícitamente el poloxámero como tensoactivo adecuado en una composición farmacéutica que comprende una suspensión de virus adeno-asociado recombinante (rAAV) de replicación, sí sugieren composiciones farmacéuticas que comprenden una suspensión de un vector adenoasociado correspondiente a AAV8.TBG.hLDLR, las cuales al igual que la alternativa propuesta en la presente invención, son capaces de mediar la reducción de los niveles de colesterol. En este sentido el documento D1 menciona un ensayo en un modelo de ratón LDLR-/Apobec-/con doble expresión bloqueada (ratón DKO) de HoFH, en donde, luego de la administración intravenosa de 3×10^{10} GC o 5×10^{10} GC de AAV8.TBG.hLDLR o una de las variantes de hLDLR (que evitan la regulación de hPCSK9), se evidenció la reducción de los niveles séricos de colesterol no-HDL (Fig. 6 y 8 – Ejemplo 3). Con relación al documento D2 este divulga la efectividad del vector AAV8.TBG.hLDLR en la reducción de colesterol total (Fig. 1A), colesterol no-HDL (Fig. 1B), y triglicéridos (Fig. 1C) en un rango de dosis de 1.5×10^{10} a 5×10^{12} GC/kg en un modelo de ratón LA-DKO (Pág. 21, Resultados).

Por otro lado, cabe resaltar que para la persona normalmente versada en la materia sería evidente que un vector AAV8.TBG.hLDLR debe ser formulado en un regulador de pH fisiológicamente aceptable, y por consiguiente, el determinar que un rAAV está suspendido en un regulador de pH con fosfato y un poloxámero, correspondería al que hacer propio de la persona normalmente versada en la materia, sin que por esto se genere un verdadero salto cualitativo en la regla técnica que demuestre un efecto técnico inesperado a la luz de la combinación de las enseñanzas de las parejas documentales D1/D3 o D2/D3.

Argumentos respecto a las Concesiones foráneas.

El solicitante afirma que: “Por último, atentamente me permito poner en conocimiento de ese Despacho que la Oficina Estadounidense de Marcas y Patentes (USPTO) emitió un aviso de concesión para la solicitud de patente estadounidense homóloga N° US 16/060,409. Este hecho es particularmente relevante teniendo en cuenta que D1 y D2 fueron parte del arte previo citado durante el examen de la solicitud en EE. UU (...)”.

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

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



Oficio N° **3287** de **10 de marzo de 2021**

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

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.

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° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No. NC2018/0007165		Examen de patentabilidad							
		1°	-	2°	X	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	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	
CRITERIOS DE BÚSQUEDA									
Reivindicaciones objeto de búsqueda				1 - 9					
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 – 9	Pág. 18, párr. [00054] – Pág. 20, Párr [00060]; pág. 43 y 44, Reiv. 1 – 12 - Fig. 6 y 8 – Ejemplo 3.			Y		
	Kassim et al ¹	17/09/2012	1 – 9	Pág. 19, Resumen; Pág. 20, col. izq.; pág. 21, col. der., Resultados.			Y		
	Wright et al ²	09/04/2005	-	-			A		
	US7282199	16/10/2007	-	-			A		
PATBASE	US2014348876	27/11/2014	1 – 9	Pág. 6, Párr. [0072] – [0075]; Pág. 7, Párr. [0087]			Y		
	US2004167088	26/08/2004	-	-			A		
	US2002094324	18/07/2002	-	-			A		
	US2003228282	11/12/2003	-	-			A		
	US2010010066	14/01/2010	-	-			A		
	WO2011028938	10/03/2011	-	-			A		
	US2014212950	31/07/2014	-	-			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. Molecular Therapy. 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.				“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.					
“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.				“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.					
“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.				“Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el					

Oficio N° 3287 de 10 de marzo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0007165

“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.	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: 18 de febrero de 2021	
Examinador: MARIO ANDRÉS FORERO CUJIÑO	