

Señora

**Directora de la Dirección de Nuevas Creaciones**

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.:Expediente **No. NC2020/0006900**

Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para: **“MÉTODO DE FABRICACIÓN Y PURIFICACIÓN DE UN VECTOR VIRAL AAV Y COMPOSICIONES QUE LO COMPRENDEN”**

**(nuevo título)**

Solicitante: **NOVARTIS AG**

## **RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio **No. 13924** notificado electrónicamente el 22 de agosto de 2023, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

### **1. Modificación al Título de la Solicitud**

Siguiendo la amable sugerencia del Examinador, y teniendo en cuenta las modificaciones que se introducen a las reivindicaciones en esta oportunidad, se ha procedido a modificar el título de la solicitud, para indicar:

**“MÉTODO DE FABRICACIÓN Y PURIFICACIÓN DE UN VECTOR VIRAL AAV Y COMPOSICIONES QUE LO COMPRENDEN”.**

De esta manera, se presenta un título que refleja con mayor claridad el objeto reivindicado.

## **2. Modificación a las Reivindicaciones**

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el Examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por treinta y ocho (38) reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- No se incluye las anteriores reivindicaciones 17, 25, 27-29, 34 y 43-53.
- En vista de lo anterior, las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas.
- Se ha modificado el contenido de las nuevas reivindicaciones 5-7, 9-11, 15-16, 18, 20-21, 24, 26, 31-33 y 42, con el fin de presentar la materia de forma más clara y concisa.
- Se incluye nuevas reivindicaciones 1 y 3.

El sustento de las reivindicaciones modificadas y nuevas puede encontrarse en toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tal como se presentaron originalmente, y al menos en: las páginas 50-54 (nuevas reivindicaciones 1 y 3); páginas 44 y 45 y página 56 (reivindicación 2 reenumerada); página 50 y página 10 (reivindicaciones 15, 21 y 32); páginas 11 y 12 (reivindicaciones 31 y 33); y reivindicaciones 2-4 (reivindicación 33). Los números de página y línea hacen referencia a la solicitud internacional correspondiente PCT/US2018/058744.

Es importante mencionar que estas modificaciones no amplían el objeto inicialmente solicitado y, de acuerdo con lo indicado, se encuentran debidamente soportadas en la memoria descriptiva, según se allegó inicialmente.

## **3. Excepción de Patentabilidad**

Teniendo en cuenta que las anteriores reivindicaciones 43 a 52 no han sido incluidas en esta oportunidad, esta objeción se ve superada.

## **4. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones**

En relación con la objeción sobre el uso del término “*aproximadamente*” en las reivindicaciones 6, 18, 20, 24, 26-28, 32, 33 y 34, respetuosamente hacemos notar que las reivindicaciones 27-28 y 34 no han sido incluidas en esta oportunidad, sin perjuicio ni renuncia de la materia contenida. De otro lado, las reivindicaciones 6, 18,

20, 24, 26, 32, 33 y 42 han sido modificadas, a fin de no incluir el término “aproximadamente”.

Aunque el Examinador objeta la reivindicación 10 al mencionar una frase no clara, entendemos que dicha objeción se refiere a la reivindicación 11. De esta manera, se ha modificado la reivindicación 11 para que mencione “*donde el polinucleótido codifica la proteína SMN de la SEQ ID NO: 2*”. En consecuencia, respetuosamente consideramos que la nueva reivindicación 13, es clara.

Las reivindicaciones 15, 21 y 32 se modifican para mencionar una endonucleasa y un detergente, en lugar de benzonasa y/o Tween, respectivamente. Por lo tanto, respetuosamente se considera que las reivindicaciones 15, 21 y 32 no se refieren a marcas de productos y definen los productos por sus características técnicas.

Sin coincidir con las objeciones y únicamente para agilizar la tramitación, la reivindicación 17 no ha sido incluida en esta oportunidad, y los elementos de dicha reivindicación han sido incluidos en la nueva reivindicación 1. La reivindicación 1 anterior, ahora renumerada como reivindicación 2, ha sido modificada para depender adecuadamente de la nueva reivindicación 1 (reivindicación 17 anterior), y se han eliminado los pasos redundantes. Por lo tanto, respetuosamente consideramos que estas modificaciones permiten superar las objeciones respectivas.

Las reivindicaciones 25, 27-29 objetadas no han sido incluidas en esta oportunidad, por lo que las objeciones formuladas para ellas se ven superadas.

En relación con la objeción sobre las reivindicaciones 32, 33 y 36, se discrepa respetuosamente. Estas reivindicaciones están dirigidas a una composición farmacéutica, y no simplemente a un método de purificación de un vector viral AAV. Las reivindicaciones 32, 33 y 36 definen características técnicas de la composición farmacéutica reivindicada que definen aún más la composición farmacéutica, por lo que respetuosamente consideramos que no se trata de un resultado a alcanzar.

La reivindicación 33 objetada se modificó para recitar los elementos de la reivindicación 34. Por lo tanto, la nueva reivindicación 33 establece los transgenes particulares y define todos los elementos esenciales.

La anterior reivindicación 53 no ha sido incluida en esta oportunidad, por lo que la objeción respecto a la supuesta falta de claridad y sustento se ve superada.

En vista de las modificaciones y argumentos presentados, puede establecerse que las nuevas reivindicaciones cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

## **5. Pago por un Nuevo Examen de Patentabilidad**

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas a las reivindicaciones y de acuerdo con lo establecido en el título 1.2.2.5.1., literal d), de la Circular Única, se adjunta copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

Se solicita atentamente tener en cuenta este pago y continuar el trámite respectivo.

## **6. Unidad de Invención**

Las reivindicaciones 31 y 33 han sido modificadas para definir que la composición farmacéutica comprende “*d.menos de  $2,0 \times 10^5$  de ADN residual de la célula huésped por  $1 \times 10^{13}$  vg/mL*” y para que dependa de la reivindicación 1. Por lo tanto, respetuosamente consideramos que las reivindicaciones actuales se encuentran dirigidas a un único concepto inventivo de una composición farmacéutica de AAV con la pureza respecto al ADN residual de la célula huésped, es decir, tal como se describe en las reivindicaciones 28-38 y los métodos para fabricar esta composición farmacéutica, tal como se reivindica en las reivindicaciones 1-27.

En vista de lo anterior, es posible establecer que el pliego de reivindicaciones se dirige a un solo concepto inventivo, cumpliendo así con lo establecido en el Artículo 25 de la Decisión 486.

## **7. Nivel Inventivo**

El Examinador considera que la presente solicitud carece de nivel inventivo a la luz de los documentos D1 y D2. Respetuosamente manifestamos nuestro desacuerdo con dicha opinión, por las siguientes razones:

La reivindicación 1 modificada describe un método de purificación de un vector viral AAV a partir de un lisado de cultivo celular que comprende los pasos de:

- a. acidificar y clarificar el lisado celular;
- b. purificar el producto de (a) utilizando cromatografía de intercambio catiónico (CEX);
- c. filtrar el producto de (b) utilizando filtración de flujo tangencial (FFT);
- d. ultracentrifugar el producto de (c) utilizando 2 – 4 M de un tampón de cloruro de cesio (CsCl); y
- e. recolectar el vector viral AAV del producto de (d).

Todas las demás reivindicaciones dependen correctamente de la reivindicación 1 y, por lo tanto, incluyen todos los elementos de dicha reivindicación principal.

Las reivindicaciones, según se presentan en esta oportunidad, se dirigen por lo tanto a métodos que incluyen los pasos ordenados de acidificar y clarificar un lisado celular, purificar el lisado filtrado usando CEX, filtrar con un paso FFT, y, finalmente, aplicar ultracentrifugación CsCl. Estos métodos son adecuados para producir vectores AAV a la escala y pureza requeridas para aplicaciones terapéuticas (por ejemplo, comparar el proceso A y el proceso B de la memoria descriptiva, como se muestra en la Figura 16, y las composiciones resultantes en las Figuras 17A-17B y 18). Como puede observarse en las Figuras 17A-17B, el proceso reivindicado produce preparaciones de AAV con títulos genómicos mejorados, títulos infecciosos mejorados, concentraciones más bajas de cápsides vacías, y ADNhc residual significativamente más bajo en comparación con procesos alternativos, tales como el proceso A (Figura 16). Por ejemplo, se demostró que las preparaciones de AAV preparadas según el proceso B tenían sólo  $0,68 \times 10^5$  pg o  $0,76 \times 10^5$  pg de ADN de célula huésped residual por  $1 \times 10^{13}$  vg, mientras que las preparaciones de AAV preparadas según el proceso A tenían  $3,7 \times 10^5$  pg de ADN de célula huésped residual por  $1 \times 10^{13}$  vg, lo que demuestra que el proceso B es ventajoso para la fabricación a gran escala de composiciones de AAV con mayor pureza, que son adecuadas para aplicaciones terapéuticas. Tal como se discute en la memoria descriptiva página 57, la reducción de la cantidad de ADN residual de células huésped o plásmidos puede mejorar los resultados terapéuticos obtenidos con dichas composiciones.

De este modo, los métodos reivindicados son capaces de producir composiciones ventajosamente puras, que no se enseñan o sugieren mediante la combinación de D1 y D2, al menos por las razones que se describen a continuación.

El análisis del Examinador considera que D1 es el estado de la técnica más cercano. Sin embargo, D1 se refiere a métodos diferentes a los que se describen en la reivindicación 1 de la presente invención. Los métodos aquí reivindicados, así como el proceso B del Ejemplo 9, difieren de los revelados en D1 en cuanto que el proceso reivindicado contempla la acidificación y clarificación del lisado celular, seguido de una etapa de FFT (comparar la Figura 16 de la solicitud, proceso B, con D1, Figura 2). D1 también se dirige al problema de las impurezas relacionadas con el vector como el principal problema en la purificación de AAV, ya que las impurezas relacionadas con el vector tienen propiedades similares a los propios vectores AAV, lo que hace que los dos sean difíciles de separar (D1, página 4 línea 26 hasta página 5, línea 5).

D1 guarda silencio en gran medida con respecto a las impurezas de las células huésped en las composiciones de vectores AAV, y aún más con respecto a los métodos para producir una composición que comprenda *“menos de aproximadamente  $2,0 \times 10^5$  pg/mL de ADN residual de células huésped por  $1 \times 10^{13}$  vg/mL”*. Dado que D1 está dirigido a diferentes métodos de purificación de AAV, que están diseñados para separar partículas AAV de impurezas relacionadas con AAV, la persona versada en la materia no se vería motivada a modificar las enseñanzas de D1, bajo alguna expectativa razonable de éxito, respecto a que los métodos modificados pudieran generar una composición AAV9 con la cantidad reivindicada de ADN residual de la célula huésped. Por lo tanto, las reivindicaciones según se presentan en esta oportunidad son inventivas con respecto a D1.

D2, por su parte, no subsana las deficiencias de D1. Esto es debido a que, cuando las enseñanzas de D2 se consideran en su conjunto, la modificación de las enseñanzas de D2 para llegar a los métodos que aquí se reivindican es contraria a las enseñanzas de D2. La reivindicación 1 modificada se refiere a métodos que incluyen la purificación del lisado filtrado utilizando CEX, y el filtrado con un paso FFT, que es seguido por ultracentrifugación CsCl, es decir, los métodos del Solicitante incluyen un gradiente de densidad boyante CsCl. Sin embargo, D2 enseña de hecho a sustituir la etapa de ultracentrifugación en gradiente de densidad de los métodos convencionales descritos en D1 por una etapa de floculación ácida.

Por ejemplo, D2 afirma que los métodos allí revelados son *“un protocolo eficiente y reproducible basado en una purificación parcial del lisado crudo inicial mediante floculación de restos celulares en condiciones de pH bajo, seguido de una cromatografía de intercambio catiónico de un solo paso”* (D2, página 43, líneas 21-23, traducción propia). Con respecto a los métodos que emplean gradientes de

densidad, D2 afirma: “[p]ara purificar todas estas variantes divergentes de AAV, se utilizan rutinariamente gradientes de densidad boyantes como el CsCl. Aunque son bastante útiles en un entorno de laboratorio, estos procedimientos no son escalables ni se adaptan fácilmente a los protocolos de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)” (D2, página 43, líneas 5-8, traducción propia, énfasis añadido). Por lo tanto, D2 desaconseja el uso de gradientes de densidad de flotación, como los gradientes de CsCl, para la fabricación a gran escala de vectores AAV.

Además, D2 hace hincapié en las numerosas ventajas de sus métodos para la producción de AAV a gran escala, como la pureza, la simplicidad, la rapidez y la rentabilidad. Por ejemplo, cuando D2 comparó sus métodos con los métodos tradicionales de gradiente de iodixanol para AAV9, D2 descubrió que “[h]abía poca diferencia entre la fracción concentrada SP-purificada/FFT y la muestra de rAAV9 purificada mediante el protocolo 'estándar' utilizando un gradiente de iodixanol” (D2, página 46, líneas 2-3, traducción propia). D2 describe la pureza del vector producido por sus métodos como “notablemente puro” o “excepcionalmente puro” (D2, página 46, líneas 24-27; página 48, líneas 22-23). D2 enfatiza en que sus métodos son sencillos, rápidos, escalables y rentables, lo que siempre es deseable en los procedimientos de fabricación (ver, por ejemplo, página 1, líneas 23 y 27; página 9, líneas 8-11; página 42, líneas 11-13 y 15-17; página 47, líneas 21-22; página 49, líneas 3-4 y 16-17). D2 sugiere incluso simplificar aún más los métodos descritos (ver página 49, líneas 6-8). Así, D2 enseña que los gradientes de CsCl no son adecuadamente escalables para fabricar vectores AAV con fines terapéuticos, y además que purificar lisados celulares únicamente con cromatografía en columna iónica (SP) es suficiente, en el sentido de que dio lugar a un vector AAV notablemente puro poco diferente del producido por un gradiente de iodixanol.

Por lo tanto, la persona versada en la materia no habría tenido motivación alguna para combinar la etapa de acidificación de D2 con la etapa de CsCl de D1, especialmente en vista de las ventajas del método de D2 descritas anteriormente. De esta forma, respetuosamente consideramos que la modificación de los métodos de D2 para introducir una etapa adicional de gradiente de CsCl, como se indica en la nueva reivindicación 1, es contraria a las enseñanzas de D2 cuando se considera en su conjunto.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia, teniendo en cuenta las enseñanzas de D1 y D2, no aplicaría las enseñanzas de D2 a D1 para llegar a la combinación de pasos recitados por las reivindicaciones presentadas en esta oportunidad con alguna expectativa razonable de resultados predecibles o éxito.

En consecuencia, la presente solicitud tiene nivel inventivo con respecto a la combinación de D1 y D2.

Así, es posible establecer que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486.

## **8. Presentación de una solicitud divisional**

En virtud de lo establecido en el Artículo 36 de la Decisión 486, es decir, la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional, junto con un pliego reivindicatorio conformado por 18 reivindicaciones.

Teniendo en cuenta que se cumple con los requerimientos exigidos por el artículo mencionado, es decir, la nueva solicitud divisional: (i) se presenta durante el trámite de la solicitud parental de la referencia, (ii) la materia incluida en el pliego reivindicatorio de la solicitud divisional no corresponde a aquella mantenida en la solicitud parental, por lo que ésta sí es efectivamente una división de la materia inicialmente reclamada, (iii) se allega los documentos necesarios para formar su expediente y (iv) se presenta junto con el presente memorial, comprobante de pago de las tasas correspondientes a la presentación de una nueva solicitud divisional, se solicita atentamente dar trámite a dicha solicitud divisional.

## **9. Conclusión**

En vista de las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

## 10. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 38 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.
- Copia del recibo por concepto de modificaciones a las reivindicaciones.
- Documentos de la solicitud divisional.

Señora Directora,



Margarita Castellanos Abondano  
C.C. No. **39.779.654** de Bogotá  
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.  
Calle 117 No. 5A-35 - Bogotá, D.C.  
Teléfono: 7560770  
P5420/jms



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado:** NC2020/0006900  
**Recibo:** 23-226056  
**Fecha:** 08/11/2023

**CASTELLANOS & CO**  
**NI:** 8.001.746.411  
**Pago PSE No:** 891106  
**CUS:** 265614986

Patente PCT  
MEDIOS Y MÉTODO PARA PREPARAR VECTORES VIRALES Y USOS DE LOS MISMOS

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                 | Cant. | Val. Unit.   | Subtotal     |
|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------|-------|--------------|--------------|
| 1     | 50005-01-01 | Solicitud examen de patentabilidad Patente PCT (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 1,325,500 | \$ 1,325,500 |
| TOTAL |             |                                                                     |       |              | \$ 1,325,500 |



# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

## COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

**Radicado:** NC2020/0006900  
**Recibo:** 23-226062  
**Fecha:** 08/11/2023

**CASTELLANOS & CO**  
**NI:** 8.001.746.411  
**Pago PSE No:** 891119  
**CUS:** 265642707

Patente PCT  
MEDIOS Y MÉTODO PARA PREPARAR VECTORES VIRALES Y USOS DE LOS MISMOS

### Detalle del pago

| Id.   | Rentístico  | Concepto y Servicio                                                        | Cant. | Val. Unit. | Subtotal   |
|-------|-------------|----------------------------------------------------------------------------|-------|------------|------------|
| 1     | 50005-01-03 | Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET) | 1     | \$ 196,000 | \$ 196,000 |
| TOTAL |             |                                                                            |       |            | \$ 196,000 |

## BANDEJA DE ENTRADA >

NC2023/0015180 - NC Divisional de Patente/Modelo - Solicitado en Patente  
PCT NC2020/0006900

[Salir](#)

### Datos de la solicitud

|                     |                |
|---------------------|----------------|
| Número de solicitud | NC2023/0015180 |
| Referencia          | P6064          |
| Fecha de radicación | 08 nov. 2023   |
| Estado              | Presentada     |

### Contacto

|                          |                          |                                      |                                 |                                                                     |               |      |                   |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------|------|-------------------|
| Apoderado                | Número de identificación | Nombre(s)                            | Apellido(s)                     | Dirección (es)                                                      |               |      |                   |
|                          | 39779654                 | MARGARITA                            | CASTELLANOS<br>ABONDANO         | Dirección Física : Calle 117 No. 5A - 35<br>Piso 3 BOGOTÁ D.C. (CO) |               |      |                   |
| Solicitante              | Número de identificación | Nombre(s)                            | Apellido(s)                     | Dirección (es)                                                      |               |      |                   |
|                          | 1136743                  |                                      | NOVARTIS AG                     | Dirección Física : Lichtstrasse 35, 4056 Basel<br>BASEL BASEL (CH)  |               |      |                   |
| Contacto de la solicitud | Número de identificación | Nombre                               | Dirección                       | Ciudad                                                              | Código postal | País | Tipo de dirección |
|                          | 39779654                 | MARGARITA<br>CASTELLANOS<br>ABONDANO | Calle 117 No.<br>5A - 35 Piso 3 | BOGOTÁ                                                              |               | CO   | Dirección Física  |

### 1 Solicitud (es)

| Número de solicitud | Tipo de solicitud | Tipo de enlace | Título/Denominación | Fecha de radicación | Estado(s) | Titular | Cerrar |
|---------------------|-------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------|---------|--------|
|---------------------|-------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------|---------|--------|

|                                |                |           |                                                                              |              |                         |                |
|--------------------------------|----------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|----------------|
| <a href="#">NC2020/0006900</a> | Patente<br>PCT | Vinculado | MEDIOS Y MÉTODO PARA<br>PREPARAR VECTORES<br>VIRALES Y USOS DE LOS<br>MISMOS | 04 jun. 2020 | Bajo Examen<br>de Fondo | NOVARTIS<br>AG |
|--------------------------------|----------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|----------------|

---

Carrera 13 No. 27 - 00 Piso 3 PBX: (601) 587 00 00. Contact center: (601) 592 04 00 Línea gratuita nacional 01 8000 910165  
www.sic.gov.co . e-mail: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co) . Bogotá D.C. - Colombia.

[Política de privacidad](#) | Política editorial | Créditos | Webmaster: [contactenos@sic.gov.co](mailto:contactenos@sic.gov.co) ::: Todos los derechos reservados 2008 - 2023



[Conoce GOV.CO](#)

Cerrar