

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

Señores
NOVARTIS AG

TÍTULO DE LA SOLICITUD: “MEDIOS Y MÉTODO PARA PREPARAR VECTORES VIRALES Y USOS DE LOS MISMOS”

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/US2018/058744

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 1 de noviembre de 2018.

PRIORIDAD: US, 62/583,035, 08 de noviembre de 2017.

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

Revisada la modificación a la solicitud objeto de estudio, la cual fue radicada el 08 de noviembre de 2023 bajo el número NC2020/0006900, y teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, esta oficina acepta las modificaciones presentadas por ajustarse a los requisitos legales.

2. Objeto de la invención

El problema planteado consiste en la necesidad de desarrollar un método escalable para fabricar y purificar un producto farmacéutico de AAV con, por ejemplo, pocas cápsides vacías, poca proteína de la célula huésped y/o poco ADN contaminante, reteniendo a la vez una alta potencia.

Para resolver dicho problema técnico, la solicitud en estudio plantea métodos para preparar y purificar partículas virales, composiciones y usos que comprenden las mismas.

3. Reivindicaciones estudiadas

El presente estudio se basa en el capítulo reivindicatorio presentado el 08 de noviembre de 2023 bajo el radicado N° NC2020/0006900.

4. De la solicitud de patente

4.1. Título

De conformidad con el literal d) del artículo 27 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, el nombre de la invención de que se trata 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.

Analizado el título modificado en el escrito radicado bajo el N° NC2020/0006900 el 08 de noviembre de 2023 y teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, esta oficina acepta el

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

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

4.2. Reivindicaciones

Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 30 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción. (...)"

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 13, 29 y 30 se refieren a las siguientes frases “(...) donde el polinucleótido codifica la proteína SMN de la SEQ ID NO: 2” (Reiv. 13), “(...) 390-430 mOsm/kg (...)”, “(...) menos de 5% de cápsides vacías” (Reiv. 29) y “(...) menos de 7% de cápsides vacías” (Reiv. 30), las cuales son resultados a alcanzar y no definen al método o la composición, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan llegar a ese resultado. Se sugiere reemplazar por las características técnicas esenciales, estructurales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

Esta oficina informa que, la reivindicación 21 no es clara porque presenta errores de redacción. Particularmente, cuando menciona “(...) donde el tampón CsCl comprende 3 M ClsCl (...)”. Se sugiere corregir la redacción y coherencia en la reivindicación.

Esta oficina informa que, la reivindicación 28 no es clara porque el vector viral AAV9 está definido por su proceso de fabricación; pero un producto solo puede definirse de esta manera cuando es nuevo e inventivo y no es posible definirlo mediante sus características técnicas esenciales. Dado que este no es el caso, se sugiere definirlo por las características que distinguen al producto.

En consecuencia, es necesario que allegue las aclaraciones o modificaciones correspondientes para dar cumplimiento a lo establecido en el citado artículo.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 08 de noviembre de 2017, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2011/094198	“A scalable manufacturing platform for viral vector purification and highly pure viral vectors for use in gene therapy”	04 de agosto de 2011
D2	WO2016/004319	“Compositions and methods for purifying recombinant adeno-associated virus”	07 de enero de 2016

D1¹ divulga métodos para preparar formulaciones de vectores AAV altamente purificadas. Las formulaciones de AAV altamente puras descritas en este documento son superiores para uso clínico (Resumen).

¹ <https://patentimages.storage.googleapis.com/28/64/f8/2e251b2ce105ab/WO2011094198A1.pdf>

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

D2² divulga composiciones y métodos relacionados con la purificación de partículas de virus adenoasociados recombinantes (rAAV) (Resumen).

6. Examen de Patentabilidad

De acuerdo con lo establecido en el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, en el cual se establecen los requisitos de patentabilidad objeto de la solicitud en estudio, esta Oficina presenta a continuación el análisis de los requisitos de patentabilidad.

6.1. Nivel Inventivo

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 1 (NC2020/0006900 del 08 de noviembre de 2023) refiere a: “Un método de purificación de un vector viral AAV de un lisado de cultivo celular, que comprende los pasos de (...)”. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Un método de purificación de un vector viral AAV de un lisado de cultivo celular, que comprende los pasos de	Un método para purificar partículas de vector de AAV auténticas que comprenden un transgén (Reiv. 1)	Un método para purificar partículas de virus adenoasociados recombinantes (rAAV) (Reiv. 1)
a. acidificar y clarificar el lisado celular	El lisado celular clarificado se somete a uno o más pasos del proceso de purificación (Descripción, pág. 14, lín. 22-23)	se añadió un volumen apropiado de ácido cítrico 100 mM para acidificar la suspensión (Descripción, pág. 50, lín. 24-25)
b. purificar el producto de (a) utilizando cromatografía de intercambio catiónico (CEX)	El lisado se aplica a una primera columna de intercambio catiónico (Descripción, pág. 14, lín. 28-29)	Se recogió el sobrenadante (pH~3,6) y se sometió a cromatografía de intercambio catiónico (Descripción, pág. 51, lín. 9-10)
c. filtrar el producto de (b) utilizando filtración de flujo tangencial (FFT)	las partículas de AAV que ya se han purificado mediante uno o más pasos de cromatografía en columna, como se describe anteriormente, se pueden concentrar de manera eficiente mediante filtración de flujo tangencial (Descripción, pág. 19, lín. 26-28)	Algunas muestras se purificaron adicionalmente usando un sistema de filtración de flujo tangencial (FFT) (Descripción, pág. 51, lín. 22-23)
d. ultracentrifugar el producto de (c) utilizando 2 – 4 M de un tampón de cloruro de cesio (CsCl)	los viriones de rAAV se pueden purificar de la célula huésped usando gradientes de CsCl (Descripción, pág. 13, lín. 30-31) La ultracentrifugación en gradiente, es muy adecuada para separar la mayoría de las impurezas relacionadas con el vector AAV de los vectores AAV genuinos (Descripción, pág. 19, lín. 19-21)	En algunas realizaciones, se puede usar una técnica de purificación adicional para purificar las partículas de rAAV del sobrenadante como gradiente de CsCl (Descripción, pág. 2, lín. 9-12)

² <https://patentimages.storage.googleapis.com/b4/b0/1c/691680db1cfe42/WO2016004319A1.pdf>
Página 3 de 11



Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

e. recolectar el vector viral AAV del producto de (d)	recolectar partículas virales siguiendo el paso posterior a la mezcla del eluato con cloruro de cesio (Reiv. 1)	purificar las partículas de rAAV del sobrenadante usando cromatografía de intercambio catiónico, produciendo así partículas de rAAV purificadas (Reiv. 1)
---	--	--

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1, ya que divulga un proceso de plataforma modular que se puede usar para la purificación de diferentes serotipos AAV/variantes de la cápside que proporciona una alta pureza del vector, incluida la eliminación eficiente de las impurezas relacionadas con el vector; y 2) una secuencia única de pasos del proceso (incluida una secuencia "central" crítica de cromatografía en columna seguida de filtración de flujo tangencial, seguida de ultracentrifugación en gradiente) que confiere una escalabilidad inesperada al importante paso de ultracentrifugación (Descripción, pág. 4, lín. 18-23).

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 1 y el método divulgado en D1, consiste en la etapa de acidificación.

El efecto que se logra al incluir una etapa de acidificación es propiciar una floculación del lisado celular y un sobrenadante que comprende las partículas de AAV, de modo que se pueda eliminar la mayor parte de la proteína y ADN contaminantes, lo que facilita el paso posterior de cromatografía.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el método conocido en D1 con el fin de propiciar una floculación del lisado celular y un sobrenadante que comprende las partículas de AAV para proporcionar otro método?

Sin embargo, el incluir una etapa de acidificación para facilitar la etapa posterior de cromatografía, ya está divulgado en D2 (Descripción, pág. 50, lín. 24-25) que se refiere a un protocolo rápido y reproducible para la purificación de partículas de rAAV basado en una purificación parcial de un lisado crudo inicial mediante floculación de restos celulares en condiciones de pH bajo, que puede ser seguido, por ejemplo, por de una cromatografía de intercambio catiónico de un solo paso (Descripción, pág. 9, lín. 8-11). Dicho protocolo logró que, la floculación de pH bajo seguida de centrifugación a baja velocidad elimina el 98,85% de la proteína total en los lisados crudos, lo que hace que el AAV9 quede en el sobrenadante altamente susceptible a la cromatografía de intercambio catiónico (Descripción, pág. 45, lín. 23-26).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de acidificación del documento D2 en el método de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 1. Por lo cual se considera obvia.

Adicionalmente, D1 menciona pasos previos al clarificado del lisado celular como el cultivo de la célula huésped (Descripción, pág. 14, lín. 9-10), la transfección (Descripción, pág. 9, lín. 1-3) y el lisado de las células (Descripción, pág. 14, lín. 10-11), tal como en la reivindicación 2; luego de recolectar las partículas virales se puede someter a un proceso de filtración de flujo tangencial opcional (Reivindicación 1), igual que en la reivindicación 3; una variante de AVV puede ser AVV9 (Descripción, pág. 3, lín. 20-21), tal como en la reivindicación 4; el método es un proceso de purificación a escala industrial estándar (Descripción, pág. 4, lín. 17-18), como en la reivindicación 7; la ultracentrifugación se lleva a 50.000 rpm (Descripción, pág 27, lín. 19), tal como en la reivindicación 20.

De igual manera, D2 menciona que, el vector puede ser auto complementario (Descripción, pág. 21, lín. 11), igual que en la reivindicación 5; el tipo de células

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

empleadas puede ser HEK293 (Descripción, pág. 4, lín. 3), tal como la reivindicación 6; se pueden incluir plásmidos que contengan los genes rep o cap (Descripción, pág. 31, lín. 2-3), específicamente rep2 y cap9 (Descripción, pág. 50, lín. 3), como en las reivindicaciones 9 y 10; la transfección es mediada por polietilenimina (PEI) (Descripción, pág. 32, lín. 2), tal como en la reivindicación 15; el proceso de lisis celular comprende una endonucleasa como la benzonasa (Reivindicación 17), igual que en la reivindicación 15; se puede llevar a cabo un proceso de congelación (Reivindicación 15), tal como en la reivindicación 18; el pH bajo esta entre 3 y 4 (Descripción, pág. 48, lín. 2), igual que en la reivindicación 19.

Por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 27 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 carece de nivel inventivo.

Teniendo en cuenta lo señalado en el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina, la reivindicación independiente 28 (NC2020/0006900 del 08 de noviembre de 2023) refiere a: *“Una composición farmacéutica que comprende un vector viral AAV9 fabricado de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, donde la composición farmacéutica comprende menos de 2,0x10⁵ pg/mL ADN residual de la célula huésped por 1,0 x 10¹³ vg/mL”*. A continuación, se presenta la tabla comparativa entre el objeto reivindicado y los documentos encontrados en el estado de la técnica:

CARACTERÍSTICAS ESENCIALES	D1	D2
Una composición farmacéutica que comprende	Composiciones en las que se reducen o eliminan las impurezas relacionadas con el vector de AAV (Descripción, pág. 2, lín. 25-28) una formulación de vector de AAV que comprende (Descripción, pág. 3, lín. 22-24)	composiciones que comprenden partículas de rAAV (Descripción, pág. 36, lín. 25-27)
un vector viral AAV9 fabricado de acuerdo con el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-27	partículas de AAV purificadas usando el método descrito anteriormente en un vehículo farmacéuticamente aceptable (Descripción, pág. 3, lín. 22-24)	Un método para purificar partículas de virus adenoasociado recombinante (rAAV) (Reiv. 1)
donde la composición farmacéutica comprende menos de 2,0x10 ⁵ pg/mL ADN residual de la célula huésped por 1,0 x 10 ¹³ vg/mL	método para purificar partículas de vector de AAV auténticas que comprenden un transgén que codifica una proteína terapéutica o un fragmento de la misma a partir de una preparación de AAV que comprende partículas de vector de AAV, cápsides vacías e impurezas de la célula huésped (Descripción, pág. 3, lín. 1-5)	la composición que comprende partículas de rAAV tiene una pureza superior superior al 99,99%. (Descripción, pág. 37, lín. 1-4)

D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 28, ya que divulga composiciones y métodos para fabricar y purificar vectores virales, particularmente basados en AAV para su uso en protocolos de terapia génica (Descripción, pág. 1, lín. 15-17). Dichas composiciones comprenden los vectores AAV que se preparan de acuerdo con el método anteriormente descrito que es el más cercano al reclamado en las reivindicaciones 1 a 27.

La diferencia entre la invención definida entre la reivindicación 28 y la composición divulgada en D1, consiste en especificar la cantidad residual de la célula huésped.



Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

No hay evidencia de que definir específicamente la cantidad residual de la célula huésped proporcione una composición con algún efecto técnico diferente al que ya proporcionaba el objeto de D1, puesto que eliminar las cápsides vacías e impurezas de la célula huésped ya había sido previsto en dicho documento (Descripción, pág. 3, lín. 1-5).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo modificar la composición divulgada en D1 para proporcionar otra composición alternativa?.

Sin embargo, el definir una pureza para la composición de partículas virales de AAV, ya está divulgado en D2 que se refiere composiciones farmacéuticas que comprenden partículas de rAAV tiene una pureza superior al 99,99% (Descripción, pág. 37, lín. 1-4), en las que además se garantizó que el método de purificación es simple y reproducible aplicable a muchos, sino a todos, los serotipos y variantes de AAV. Además, el método debería ser aplicable a vectores de AAV producidos a partir de cultivos de células de mamíferos o de insectos Sf9, es decir, de medios proteicos celulares muy diferentes (Descripción, pág. 47, lín. 21-24).

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a especificar un nivel de pureza como en las composiciones de D2 en las composiciones de D1, para así llegar al objeto de la reivindicación 28. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones dependientes 29 a 38 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo a la composición de la reivindicación 28. Adicionalmente, debido a que el método de purificación del vector viral AAV es obvio se considera que dichas reivindicaciones carecen de nivel inventivo.

7. Conclusión

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

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2011/094198	1 a 38	Nivel inventivo
D2	WO2016/004319	1 a 38	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de claridad del capítulo reivindicatorio de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que *“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”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar en primer lugar que se aceptan las modificaciones presentadas al capítulo reivindicatorio presentadas bajo el radicado N° NC2020/0006900 el 08 de noviembre de 2023. No obstante, la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún continua siendo pertinente, en la medida que aún persisten las objeciones por mención a resultados a alcanzar, específicamente en la reivindicación 13 se define el método por la capacidad de un polinucleótido en poder codificar una proteína; en las reivindicaciones 29 y 30 se incluyen características únicamente que se derivan de los componentes o del proceso de preparación, como lo es la osmolaridad o el porcentaje de cápsides vacías. De otro modo, en la reivindicación 28 se pretenden definir la composición farmacéutica en función de un vector AAV9 que está definido por

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

su método de producción, lo cual no es admisible puesto que dicho vector es posible definirlo por sus características técnicas. Finalmente, la reivindicación 21 presenta un error de redacción.

Ahora bien, en lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de unidad de invención de la solicitud bajo estudio en donde manifestó que, *“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”*.

Una vez analizados los documentos y argumentos presentados por el solicitante en su respuesta, esta Dirección encuentra que la falta unidad de invención, ha sido superada en la medida que se ajustó el capítulo reivindicatorio para que contemplara un solo grupo inventivo, por lo que la presente objeción se entiende por superada.

En lo referente a los argumentos del solicitante con relación a la falta de nivel inventivo de la solicitud bajo estudio en donde manifestó en primer lugar que, *“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 (...)”*.

En segundo lugar el solicitante señaló que, *‘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 1×10^{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’.

En tercer lugar el solicitante manifestó que, *“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”* y que *“(…) D2 desaconseja el uso de gradientes de densidad de flotación, como los gradientes de CsCl, para la fabricación a gran escala de vectores AAV”*. Finalmente el solicitante concluye mencionando que, *“(…) 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”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en la medida que en relación al primer argumento, se tiene que el método reclamado por la solicitud se sugiere claramente a partir de D1, ya que menciona o contempla todas las etapas. Si bien no especifica puntualmente la etapa de acidificación, los valores de pH de los tampones van desde 3 (Descripción, pág. 16, lín. 25), lo cual conllevaría a un medio ácido. Ahora bien, más allá de esta diferencia el método es prácticamente el mismo. Dicha diferencia es claramente sugerida por D2, ya que emplea ácido cítrico para acidificar la solución (Descripción, pág. 50, lín. 24-25), justamente con el propósito de facilitar la separación y eliminación de las impurezas. Este

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

objeto de purificar un vector de AAV es el mismo en la solicitud y en el estado de la técnica, y tanto D1 y D2 demuestran que se logran altos niveles de pureza. A modo de ejemplo D1 enseña resultados de 4×10^{15} partículas de vector de AAV auténticas con un rendimiento del vector AAV que es suficiente para proporcionar muchas dosis para muchas aplicaciones clínicas, logrando una separación eficiente de las partículas del vector AAV de la mayoría de las impurezas relacionadas con el vector AAV (Descripción, pág. 20, lín. 1-6).

Respecto al segundo argumento se aclara por un lado que, tal como el solicitante lo menciona la cantidad de ADN residual de la célula huésped en la composición tiene que ver con el método como se obtuvo las partículas de AAV, más no por la formulación de la composición. Ahora bien, D1 enseña de la misma manera que la solicitud que las formulaciones cuentan con un alto nivel de pureza, sólo que con otros parámetros. Particularmente muestra que, luego de la purificación las partículas de AAV se formulan con tensioactivo y la formulación resultante se filtra para eliminar cualquier impureza restante allí produciendo un producto de AAV altamente purificado, en el que dichas partículas de vector de AAV auténticas están presentes en dicho producto de AAV en una cantidad de al menos 95% preferiblemente en más del 98% y que esto incluye cápsides vacías e impurezas de las células del huésped (Descripción, pág. 3, lín. 1-15). Además, D2 llega a una pureza superior al 99,99%, tal como se explicó previamente, por lo mismo tales argumentos serán despachados negativamente.

Finalmente, en cuanto al tercer argumento del solicitante se aclara que, el documento considerado como el estado de la técnica más cercano es D1, por lo que D2 no desaconseja el uso del gradiente de CsCl. Por su parte, D2 sólo complementa una de las etapas del proceso que no está definida de la misma manera que en la solicitud, que es el paso de la acidificación. Sumado a lo anterior, D1 recalca que con una carga de concentración de proteína razonable en CsCl junto con la diferencia de densidad entre los vectores AAV auténticos y la mayoría de las impurezas relacionadas con los vectores se da una separación eficiente de las impurezas en una sola escala (Descripción, pág. 24, lín. 17-21), por lo que es claro el uso y necesidad del CsCl.

En vista de lo anterior, la persona versada en la materia, teniendo en cuenta las enseñanzas de D1 y D2, las aplicaría para llegar a la combinación de pasos recitados o de las composiciones reclamadas por las reivindicaciones presentadas en esta oportunidad con un éxito predecible, por lo cual se considera que la solicitud carece de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica 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

Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

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° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2020/0006900		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO)							
PCT/US2018/058744		1 de noviembre de 2018							
Fecha de determinación estado de la técnica (DD/MM/AÑO)				Prioridad		Presentación			
08/11/2017				X					
Solicitante									
NOVARTIS AG									
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	Method, aav, purifying, manufacturing, preparing, chromatography, tangential, Tangential-flow filtration, adeno-associated virus 9
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C12N 15/86, A61K 39/12, 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⁾
ISA	Rashnonejad A. <i>et al.</i>	25/11/2015	-	-	A
	Mendell J. <i>et al.</i>	02/11/2017	-	-	A
	Wright J. <i>et al.</i>	01/10/2010	-	-	A
	US7704721	27/04/2010	-	-	A
	WO2016/004319	07/01/2016	1 a 38	Reivindicación 1 Descripción, pág. 2 y 49 a 51	Y
	Qu W. <i>et al.</i>	01/01/2015	-	-	A
ISA Patbase	WO2011/094198	04/08/2011	1 a 38	Reivindicación 1 Descripción, pág. 9, 14 y 19	Y
	WO2017160360	21/09/2017	-	-	A
Patbase	WO2016/128407	18/08/2016	-	-	A
	WO2016/128408	18/08/2016	-	-	A
ISA Orbit Patbase	WO2017/173283	05/10/2017	-	-	A
ISA STNext	Potter M. <i>et al.</i>	13/08/2014	-	-	A
Orbit	WO1999/11764	11/03/1999	-	-	A
	WO2004/113494	29/12/2004	-	-	A
Orbit Espacenet	WO2016/128407	18/08/2016	-	-	A
Espacenet	JP2013/517798	20/05/2013	-	-	A



Oficio N° 6746 de 8 de abril de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

	WO2015/005430	15/01/2015	-	-	A
	JP2015/525783	07/09/2015	-	-	A
STNext	Marc-Andre R. et al.	01/03/2017	-	-	A
Google Académico	Schnepp B. et al.	2002	-	-	A
Google Patents	WO1998009657	12/03/1998	-	-	A
(¹) Cita completa literatura no patente (LNP) Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp. O Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.	Potter M. et al. (13/08/2014). A simplified purification protocol for recombinant adeno-associated virus vectors. <i>Molecular Therapy – Methods & Clinical Development</i> . Volumen 1. Páginas 1 - 8				
	Marc-Andre R. et al. (01/03/2017). Manufacturing of recombinant adeno-associated viruses using mammalian expression platforms. <i>Biotechnology Journal</i> . Volumen 12 (3). Páginas .				
	Rashnonejad A. et al. (25/11/2015). Large-Scale Production of Adeno-Associated Viral Vector Serotype-9 Carrying the Human Survival Motor Neuron Gene. <i>Mol Biotechnol</i> . Volumen 58 (1). Páginas 30-36.				
	Mendell J. et al. (02/11/2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. <i>The New England Journal of Medicine</i> . Volumen 377 (18). Páginas 1713-1722				
	Wright J. et al. (01/10/2010). Manufacturing and regulatory strategies for clinical AAV2-hRPE65. <i>Current Gene Therapy</i> . Volumen 10, Páginas 341-349				
	Qu W. et al. (01/01/2015). Scalable Downstream Strategies for Purification of Recombinant Adeno-Associated Virus Vectors in Light of the Properties. <i>Current Pharmaceutical Biotechnology</i> . Volumen 16. Páginas 684-695				
	Schnepp B. et al. (2002). Highly Purified Recombinant Adeno-Associated Virus Vectors. <i>Methods Mol Med</i> . Volumen 69. Páginas 427-443				
	Clark K, et al. (10/04/1999). Highly Purified Recombinant Adeno-Associated Virus Vectors Are Biologically Active and Free of Detectable Helper and Wild-Type Viruses. <i>Human gene therapy</i> . Volumen 10. Páginas 1031-1039				
(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: 21/03/2024					

