

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: **“MEDIOS Y MÉTODO PARA PREPARAR VECTORES VIRALES Y USOS DE LOS MISMOS”**.

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. 6746** notificado electrónicamente el 9 de abril de 2024 y para el cual se solicitó prórroga, me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad y Concisión de las Reivindicaciones

Con respecto a las reivindicaciones, el Examinador señala lo siguiente:

- 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.

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 25 reivindicaciones. Las modificaciones introducidas son las siguientes:

- Se modificaron las reivindicaciones para salvar las objeciones planteadas. No se incorpora materia nueva con estas modificaciones y encuentran sustento en la memoria descriptiva tal como fue presentada.
- Se modificó la reivindicación 13 para mejorar su claridad y evitar el uso de expresiones que resulten resultados a alcanzar. Además, las reivindicaciones 29 y 30 fueron eliminadas del pliego de reivindicaciones, por lo que la objeción se da por superada.
- Se corrigió el error de redacción en la nueva reivindicación 20 (anteriormente 21), por lo que la objeción está superada.
- Por último, las reivindicaciones 27 a 37 fueron eliminadas.

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.

2. Nivel Inventivo

El Examinador concluye que el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 38 se ve afectado por la combinación de las enseñanzas de los documentos WO2011/094198 (D1) y WO2016/004319 (D2). En particular, el Examinador señala que 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.

A este respecto, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

En primer lugar, es notable el método definido en la reivindicación 1 produce composiciones de AAV de gran pureza, específicamente las composiciones obtenidas mediante el método reivindicado cumplen con los siguientes criterios:

- menos de 100 ng/mL de proteínas de la célula huésped por 1×10^{13} vg/mL; y
- menos de 2×10^5 de ADN residual de la célula huésped por 1×10^{13} vg/mL.

Por lo tanto, estas características de pureza son inherentes al método reivindicado y permiten diferenciarla frente a composiciones obtenidas mediante otros métodos del arte previo.

Por otro lado, la combinación de los documentos D1 y D2 no enseña ni sugiere todos los elementos de las reivindicaciones modificadas. Ni D1 ni D2 enseñan o sugieren un polinucleótido que codifique una proteína SMN1, y mucho menos un vector viral AAV9 que comprenda un polinucleótido que codifique una proteína SMN1.

Además, ni D1 ni D2 enseñan o sugieren métodos que produzcan una composición farmacéutica con la pureza reivindicada con respecto a la proteína de la célula huésped y el ADN residual de la célula huésped, como se recita en la reivindicación 1 modificada. D1, como mucho, describe la purificación de vectores AAV2-hRPE65 en el Ejemplo 2, y describe la preparación del vector resultante como “> 95% cápside completa” (D1, página 28, línea 20). D1 guarda silencio en gran medida con respecto a las impurezas de la célula huésped. D2, de forma similar, se limita a divulgar que la “composición comprende partículas de rAAV con una pureza superior al 90%” (D2, página 5, líneas 4-6). Así, ni D1 ni D2 enseñan o sugieren métodos para preparar una composición farmacéutica que comprenda el vector viral AAV9 y comprenda: menos de 100 ng/mL de proteínas de la célula huésped por 1×10^{13} vg/mL; y menos de 2×10^5 de ADN residual de la célula huésped por 1×10^{13} vg/mL.

Además, respetuosamente consideramos que la persona versada en la materia provista de la combinación de D1 y D2, no tendría ninguna expectativa razonable de resultados predecibles o éxito al combinar o modificar los métodos de D1 y D2 para llegar a los métodos recitados por la actual reivindicación 1.

La reivindicación 1 está dirigida a métodos de purificación de un vector viral AAV9 a partir de un lisado de cultivo celular. Los pasos del proceso recitados en la reivindicación 1 incluyen (1) acidificar y clarificar el lisado celular, y (2) purificar el lisado celular clarificado usando cromatografía de intercambio catiónico, filtración de

flujo tangencial y ultracentrifugación con cloruro de cesio. Esta combinación ordenada de pasos da como resultado una composición farmacéutica ventajosamente pura que comprende el vector viral AAV9 que “comprende: menos de 100 ng/mL de proteínas de la célula huésped por 1×10^{13} vg/mL; y menos de 2×10^5 de ADN residual de la célula huésped por 1×10^{13} vg/mL”, como se recita en las reivindicaciones. Esta pureza es superior a la de composiciones producidas por otros procesos, como se muestra en el Ejemplo 9 de la presente solicitud (ver las páginas 108-114, ver también las Figuras 17A-17B).

Como se reconoce, D1 no enseña ni sugiere acidificar el lisado, como se indica en la reivindicación 1, paso (a). Además, D1 simplemente divulga vectores de serotipo AAV9 en una lista de posibles serotipos de vectores (ver D1, página 3, líneas 20-21). Como se ha expuesto anteriormente, D1 sólo demuestra la purificación de un vector AAV2-RPE65 utilizando los métodos de D1 (ver el Ejemplo 2, página 26). Sin embargo, como se discute en D2, “algunos serotipos de AAV, como rAAV9, eran refractarios a los procedimientos cromatográficos convencionales y requerían un esfuerzo significativo y habilidades de laboratorio excepcionales para la purificación” (D2, página 9, líneas 4-7). Por lo tanto, la persona versada en la materia no tendría ninguna expectativa razonable de éxito en la modificación de los métodos de D1, que sólo demuestran la purificación de AAV2-RPE65, para purificar un “vector viral AAV9 que comprende un polinucleótido que codifica una proteína SMN1” como se recita en las reivindicaciones pendientes.

D2 no subsana las deficiencias de D1 descritas anteriormente. D2, en el mejor de los casos, demuestra que los vectores AAV9 pueden purificarse mediante acidificación, seguida de cromatografía de intercambio iónico y filtración de flujo tangencial (D2, página 45, línea 15 - página 46, línea 2), no que tales métodos de purificación logren la pureza que se indica en la reivindicación 1 modificada. D2 no enseña ni sugiere la combinación ordenada de los pasos (a)-(e) de la reivindicación 1. Además, incluso en el ensayo no cuantitativo de pureza de D2 (Figura 3B), muchas bandas de proteínas además de las proteínas de la cápside VP1, VP2 y VP3 son visibles en el gel teñido de plata en el carril TFF (correspondiente al producto final). Cuando se compara con la preparación equivalente de AAV2 mostrada en la Figura 4B, la preparación de AAV9 tiene claramente un mayor nivel de proteína contaminante que la preparación de AAV2. Por lo tanto, el artesano experto no tendría ninguna expectativa razonable de éxito en la modificación de los métodos de D2 para llegar a los métodos reivindicados en la presente solicitud o de producir una composición farmacéutica de la pureza recitada por la reivindicación 1.

Tal como se expuso previamente, modificar las enseñanzas de D2 para llegar a los métodos reivindicados resulta opuesto a lo que enseña D2. Específicamente D2 enseña a sustituir, no a complementar, la etapa de ultracentrifugación en gradiente de densidad de los métodos convencionales descritos en D1 con una etapa de floculación ácida. Por ejemplo, D2 afirma que los métodos de D2 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 de la presente solicitud, D2 afirma, "para 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). Así pues, 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 enfatiza las numerosas ventajas de sus métodos, que no incluyen gradientes de densidad, para la producción de AAV a gran escala, incluyendo pureza, simplicidad, velocidad y rentabilidad, tal como se describió previamente. Cuando las enseñanzas de D2 se consideran en su conjunto, la persona versada en la materia no habría tenido ninguna motivación para combinar la etapa de acidificación de D2 con la etapa de CsCl de D1. Por lo tanto, 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 los pasos descritos en las reivindicaciones 1 con una expectativa razonable de resultados predecibles o de éxito.

Por último, los métodos reivindicados produjeron composiciones que mostraron una eficacia superior en el ensayo clínico de Fase 1 descrito en el Ejemplo 17. Se ha demostrado, en repetidos ensayos clínicos, no sólo en el ensayo descrito en el Ejemplo 17, que los niños con Atrofia Muscular Espinal (AME) a los que se les administra una dosis única de una composición vectorial AAV9-SMN, como las composiciones producidas por los métodos reivindicados actualmente, fueron capaces de alcanzar hitos motores apropiados para su edad como se puede observar en el comunicado de preense que se adjunta (Anexo 1). Las composiciones farmacéuticas de AAV9-SMN como las producidas por los métodos reivindicados en la presente solicitud son actualmente la única terapia génica de la AME aprobada. La cual ha sido aprobada en más de 50 países y se ha administrado a más de 1.800 pacientes. Este éxito comercial y médico sin precedentes no es enseñado ni sugerido por la combinación de D1 y D2.

Por lo tanto, por todo lo anterior, respetuosamente consideramos que el experto en la materia, si se le proporcionan las enseñanzas combinadas de D1 y D2, no podría combinar o modificar las enseñanzas combinadas de D1 y D2 para alcanzar la invención reivindicada con ninguna expectativa razonable de resultados o éxitos predecibles. Por lo tanto, las reivindicaciones pendientes no son evidentes con respecto a la combinación de D1 y D2 y contemplan actividad inventiva.

3. 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.

4. 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.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 25 reivindicaciones.
- Copia del recibo por concepto de un nuevo examen de patentabilidad y modificaciones a las reivindicaciones.

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/mgm



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: NC2020/0006900
Recibo: 24-65752
Fecha: 20/08/2024

CASTELLANOS & CO. S.A.S.
NI: 800.174.641
Pago PSE No: 1005933
CUS: 855958024

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	\$ 1,447,500	\$ 1,447,500
2	50005-01-03	Modificaciones / Correcciones al registro Patente PCT (DESCUENTO INTERNET)	1	\$ 214,000	\$ 214,000
TOTAL					\$ 1,661,500

Página 1

Sede Centro: Carrera 13 No.27-00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400