

REPÚBLICA DE COLOMBIA  
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 17123 de 23 de septiembre 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 20 de agosto de 2024 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 20 de agosto de 2024 bajo el radicado N° NC2020/0006900.

### 4. De la solicitud de patente

#### 4.1. 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. (...)"*

Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

Esta oficina informa que, las reivindicaciones 1 y 8 a 11 se refieren a las siguientes frases “(...) que comprende un polinucleótido que codifica una de la neurona motora de la supervivencia (SMN) 1 de un lisado de cultivo celular (...)” (Reiv. 1); “(...) un plásmido que codifica los genes AAV rep y cap” (Reiv. 8); “El método de la reivindicación 8, donde el gen de AAV rep es rep2” (Reiv. 9); “(...) comprende un polinucleótido que codifica una proteína SMN” (Reiv. 10); y “(...) polinucleótido que codifica la proteína SMN1 comprende una ITR de AAV2 modificada (...)” (Reiv. 11), las cuales son resultados a alcanzar y no definen al método, 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.

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  |

D1<sup>1</sup> 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).

D2<sup>2</sup> 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 20 de agosto de 2024) refiere a: “Un método de purificación de un vector viral AAV9 que comprende un polinucleótido que codifica una de la neurona motora de la

<sup>1</sup> <https://patentimages.storage.googleapis.com/28/64/f8/2e251b2ce105ab/WO2011094198A1.pdf>  
<sup>2</sup> <https://patentimages.storage.googleapis.com/b4/b0/1c/691680db1cfe42/WO2016004319A1.pdf>

Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

supervivencia (SMN) 1 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 AAV9 (...) 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)           | e) purificar partículas de AAV mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Reiv. 1)<br>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<br><br>(Descripción, pág. 51, lín. 9-10)                                                                  |
| c. filtrar el producto de (b) utilizando filtración de flujo tangencial (FFT)                     | concentrar el eluato de la columna mediante filtración de flujo tangencial (Reiv. 1)<br>las partículas de AAV que ya se han purificado mediante uno o más pasos de cromatografía en columna, 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)<br><br>(Descripción, pág. 51, lín. 22-23)                                                  |
| d. ultracentrifugar el producto de (c) utilizando 2 – 4 M de un tampón de cloruro de cesio (CsCl) | f) mezclar dicho eluato con cloruro de cesio y someter dicha mezcla a centrifugación (Reiv. 1)<br>los viriones de rAAV se pueden purificar de la célula huésped usando gradientes de CsCl (Descripción, pág. 13, lín. 30-31)<br>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<br><br>(Descripción, pág. 2, lín. 9-12) |
| e. recolectar el vector viral AAV del producto de (d)                                             | g) recoger las partículas virales resultantes del paso f)<br><br>(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,



Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

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).

De igual modo, es de conocimiento general que el pH puede manipularse para ajustar la carga de las partículas virales, lo que influye en su unión a las resinas de intercambio iónico, específicamente en la cromatografía de intercambio catiónico (CEX) se utiliza comúnmente un pH inferior al punto isoeléctrico (pI) del virión rAAV para mejorar la separación y purificación<sup>3</sup>.

En consecuencia, la persona normalmente versada en la materia estaría motivada a incluir la etapa de acidificación del documento D2 o basada en el conocimiento general, 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; el uso de celular HEK293 para realizar la transfección (Descripción, pág. 26, lín. 16-17), tal como en la reivindicación 5; el método es un proceso de purificación a escala industrial estándar (Descripción, pág. 4, lín. 17-18), como en la reivindicación 6; se utilizan genes como rep o cap de AAV (Descripción, pág. 6, lín. 10-18), tal como en la reivindicación 8; la ultracentrifugación se lleva a 50.000 rpm (Descripción, pág 27, lín. 19), tal como en la reivindicación 19; el tampón puede incluir Tris (Descripción, pág 18, lín.

<sup>3</sup> Qu W. *et al.* (01/01/2015). Scalable Downstream Strategies for Purification of Recombinant Adeno-Associated Virus Vectors in Light of the Properties. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. Volumen 16. Páginas 684-695

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

13), similar a la reivindicación 20; se incluyen las matrices de intercambio de cationes sulfonadas (Descripción, pág 16, lín. 5) como en la reivindicación 23.

De igual manera, D2 menciona que, el vector puede ser auto complementario (Descripción, pág. 21, lín. 11), igual que en la reivindicación 4; el tipo de células empleadas puede ser HEK293 (Descripción, pág. 4, lín. 3), tal como la reivindicación 5; 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 8 y 9; la transfección es mediada por polietilenimina (PEI) (Descripción, pág. 32, lín. 2), tal como en la reivindicación 14; el proceso de lisis celular comprende una endonucleasa como la benzonasa (Reivindicación 17), igual que en la reivindicación 16; se puede llevar a cabo un proceso de congelación (Reivindicación 15), tal como en la reivindicación 17; el pH bajo esta entre 3 y 4 (Descripción, pág. 48, lín. 2), igual que en la reivindicación 18.

Por lo tanto, las reivindicaciones 2 a 25 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.

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 25                     | Nivel inventivo      |
| D2   | WO2016/004319 | 1 a 25                     | 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, *“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”* y que por ende, *“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 aclara que se acepta la modificación presentada al capítulo reivindicatorio presentada bajo el radicado N° NC2020/0006900 el 20 de agosto de 2024. Sin embargo, la falta de claridad del capítulo reivindicatorio aún continua siendo pertinente, en la medida que si bien el solicitante ha realizado modificaciones al capítulo reivindicatorio, las reivindicaciones 1 y 8 a 11 aún carecen de la claridad necesaria debido a su definición por resultados a alcanzar. Por ejemplo, en la reivindicación 1 que menciona, *“(…) comprende un polinucleótido que codifica una proteína SMN1 (…)*”, el acto de codificar es el resultado esperado, que no explica los medios técnicos o condiciones que permiten que este proceso ocurra de manera efectiva. De manera similar, las reivindicaciones 8 a 11 hacen referencia a la capacidad del plásmido de codificar genes específicos (como los genes rep y cap) sin proporcionar detalles técnicos suficientes sobre cómo se logra dicha codificación.



Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

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, *“(...) 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  $1 \times 10^{13}$  vg/mL; y menos de  $2 \times 10^5$  de ADN residual de la célula huésped por  $1 \times 10^{13}$  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”*.

De lo anterior, esta Oficina se permite indicar que la falta de nivel inventivo aún continua siendo pertinente, en la medida que respecto al primer argumento del solicitante se aclara que, D1 ya enseña que las formulaciones cuentan con un alto nivel de pureza. 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).

Aún más, en el documento citado previamente como conocimiento general, se describe que el uso de resinas como Poros HQ y otras resinas industriales ha demostrado ser efectivas en la cromatografía de intercambio catiónico (CEX) para la producción a gran escala de vectores rAAV9 con niveles de pureza mayores al 98%, lo que demuestra que los niveles de pureza alcanzados por el método reivindicado no son sorprendentes ni inventivos.

En segundo lugar el solicitante argumentó que, *“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”*.

Respecto al segundo argumento del solicitante se aclara que, si bien es cierto que D1 no menciona explícitamente un paso de acidificación del lisado, la inclusión de este paso no confiere inventiva al método reivindicado, ya que este procedimiento es ampliamente conocido y se describe explícitamente en el documento D2, sumado a que es de conocimiento general. Especialmente, en D2 se enseña claramente que la acidificación del lisado celular es un paso beneficioso para propiciar la floculación de proteínas y ADN contaminantes. Además, la acidificación es una técnica general que se utiliza en la purificación de muchas partículas virales y proteínas para optimizar la separación de impurezas antes de las etapas de cromatografía, como lo refleja el conocimiento general de la técnica. Por lo tanto, la adición de esta etapa no representa un avance técnico inesperado ni una característica inventiva.

Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

Por otro lado, D1 menciona explícitamente que su método es aplicable a varios serotipos de AAV, incluido el AAV9 (Descripción, pág. 3, lín. 20-21). El hecho de que D1 ejemplifique la purificación de AAV2-RPE65 no significa que el método no sea aplicable a otros serotipos. Es más, D1 describe una plataforma modular que puede utilizarse para purificar diferentes serotipos de AAV mediante técnicas comunes de cromatografía de intercambio iónico y ultracentrifugación. Estos pasos son ampliamente aplicables a múltiples serotipos de AAV, incluyendo AAV9, y es de conocimiento general que las adaptaciones específicas para cada serotipo no constituyen un desafío técnico que requiera una invención.

En tercer lugar el solicitante argumenta que, *“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 (...)”* y que, *“(...) 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)”. 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”.*

En lo referente al tercer argumento del solicitante esta Oficina aclara que, D1 es el documento más cercano a la solicitud, por lo que D2 complementa simplemente la diferencia respecto a la etapa de acidificación. Respecto al uso de gradientes de densidad de CsCl, D1 enseña el uso de esta técnica en su proceso de purificación de vectores AAV, lo que indica que los gradientes de CsCl siguen siendo relevantes en métodos de purificación específicos, incluso si su escalabilidad presenta desafíos. Además, las alternativas descritas en D2, como el uso de cromatografía de intercambio iónico y filtración de flujo tangencial, pueden ser complementarias a la técnica de ultracentrifugación con CsCl. Una persona versada en la materia podría prever combinar técnicas conocidas para obtener resultados efectivos, como la pureza de los vectores. La combinación de técnicas cromatográficas con ultracentrifugación sigue siendo una práctica estándar en la purificación de partículas virales.

Finalmente, el solicitante argumentó que, *“(...) 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 prensa que se adjunta”.*

En cuanto al último argumento del solicitante se aclara que, este se centra en el resultado final de los ensayos clínicos (es decir, la mejora en los hitos motores en niños con AME), pero no explica cómo el método de purificación en sí contribuye técnicamente a estos resultados. De hecho, la eficacia terapéutica de las composiciones puede depender de múltiples factores, como la dosificación, la vía de administración, o las propiedades específicas del vector viral, y no necesariamente del proceso de purificación. En resumen, el solicitante no ha demostrado que el método de purificación en sí mismo contenga características técnicas que lo diferencien de manera no obvia del estado de la técnica. Por lo tanto, los argumentos proporcionados no son aceptados como evidencia suficiente de nivel inventivo.

Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

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

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma, deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

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.



Sandra Isabel Calderon Rodriguez  
**DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES**

Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

INFORME DE BÚSQUEDA  
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

|                                                            |   |                                            |   |           |   |                                        |              |        |  |
|------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------|---|-----------|---|----------------------------------------|--------------|--------|--|
| Solicitud No.                                              |   | Examen de patentabilidad                   |   |           |   |                                        |              |        |  |
| NC2020/0006900                                             |   | 1°                                         |   | 2°        |   | 3°                                     | X            | Revoca |  |
| Solicitud Internacional No.                                |   | Fecha solicitud internacional: (DD/MM/AÑO) |   |           |   |                                        |              |        |  |
| PCT/US2018/058744                                          |   | 01/11/2018                                 |   |           |   |                                        |              |        |  |
| Fecha de determinación estado de la técnica<br>(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 25                                                                                                                             |
| 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<br>(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 <sup>(1)</sup> | Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA) | Reivindicaciones /Secuencias afectadas | Citas relevantes del estado de la técnica         | Categoría del documento citado <sup>(2)</sup> |
| 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 25                                 | Reivindicación 1<br>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 25                                 | Reivindicación 1<br>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                                             |
|                                                                                                                     | WO2015/005430                                                         | 15/01/2015                                      | -                                      | -                                                 | A                                             |
|                                                                                                                     | JP2015/525783                                                         | 07/09/2015                                      | -                                      | -                                                 | A                                             |



Oficio N° 17123 de 23 de septiembre de 2024

Ref. Expediente N° NC2020/0006900

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|
| 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 |
| <div>(<sup>1</sup>) Cita completa literatura no patente (LNP)</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.</div> <div>O</div> <div>Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                      | Potter M. et al. (13/08/2014). A simplified purification protocol for recombinant adeno-associated virus vectors. <i>Molecular Therapy – Methods &amp; 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                      |                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |
| <div>“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</div> <div>“E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</div> <div>“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.</div> <div>“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.</div> <div>“P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</div> <div>“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.</div> <div>“X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</div> <div>“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.</div> |                      |                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |
| Fecha del reporte de búsqueda: 08/09/2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                      |                                                                                                                                                                                                                                 |   |   |   |